

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS
Departamento de Química Orgánica I



**NUEVOS MÉTODOS SINTÉTICOS BASADOS EN
REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA.**

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR
PRESENTADA POR

Cristina Navarro Reguero

Bajo la dirección del doctor

Aurelio García Csàkÿ

Madrid, 2011

ISBN: 978-84-694-2283-0

© Cristina Navarro Reguero, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE CIENCIAS QUÍMICAS

Departamento de Química Orgánica I



**NUEVOS MÉTODOS SINTÉTICOS BASADOS EN REACCIONES
DE ADICIÓN CONJUGADA**

TESIS DOCTORAL

CRISTINA NAVARRO REGUERO

Madrid, 2010



**NUEVOS MÉTODOS SINTÉTICOS BASADOS EN REACCIONES
DE ADICIÓN CONJUGADA**

**MEMORIA que para optar al grado de
DOCTORA EN CIENCIAS QUÍMICAS**

presenta

CRISTINA NAVARRO REGUERO

Madrid, 2010

D. Aurelio García Csàkÿ, Profesor Titular de Química Orgánica, de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid,

CERTIFICA:

Que la presente Memoria, titulada: **NUEVOS MÉTODOS SINTÉTICOS BASADOS EN REACCIONES DE ADICIÓN CONJUGADA**, se ha realizado bajo su dirección en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid por la Licenciada en Química **Dña. Cristina Navarro Reguero**, y autoriza su presentación para ser calificada como Tesis Doctoral.

Madrid, 10 de junio de 2010

Fdo. D. Aurelio García Csàkÿ

A mi abuelo Antolín.

Al resto de mi familia y amigos.

Esta Tesis Doctoral se ha realizado durante los años 2005-2010 en el Departamento de Química Orgánica I de la Facultad de Ciencias Químicas de la Universidad Complutense de Madrid bajo la dirección del Profesor Aurelio García Csàkÿ, persona clave en el éxito del trabajo aquí expuesto, a quien deseo agradecer sobre todo su dedicación y disponibilidad constantes así como la confianza depositada en mi, concediéndome plena autonomía a la hora de trabajar.

También quiero agradecer al Profesor Joaquín Plumet Ortega, Catedrático de Química Orgánica de la Universidad Complutense de Madrid y director del grupo de investigación, la oportunidad que me brindó de empezar a formar parte del grupo de Química Fina hace ya ocho años, cuando aún estudiaba la licenciatura.

Asimismo, quisiera expresar mi gratitud a la Lcda. Ana Moreno Otero por su colaboración en parte del trabajo reflejado en esta Memoria, además de por su amistad, su generosidad y su buen humor.

Agradezco al resto de mis compañeros de laboratorio todo lo que hemos aprendido y compartido juntos durante estos años. A los presentes: Gabriela, Ángela, Silvia, Irene y Edu, y a los que ya no están en el laboratorio. En especial me gustaría agradecer a María, mi primera “proyectanda”, su paciencia; y a Amaya su optimismo.

El departamento es una gran familia, en la que uno convive con los más cercanos. Por eso me gustaría dar las gracias a Roci, por compartir tan de cerca nuestro día a día; a Richard, por tener respuesta para todas mis preguntas; a Amparo, por nuestros cafés matutinos; a Jaime, por tantas visitas al laboratorio y por su amistad; a Miriam, por esas conversaciones eternas y a Marta por su ayuda, sus mil apuntes y porque juntas vamos haciendo camino; sin olvidar a los Javis, por saludarme cada día con una sonrisa.

Quiero agradecer a la Dra. María Teresa Molina del Instituto de Química Médica del Consejo Superior de Investigaciones Científicas su colaboración en parte del trabajo aquí recogido.

Igualmente, agradezco a la Profesora Janine Cossy, directora del Laboratorio de Química Orgánica de la École Supérieure de Physique et de Chimie Industrielles de París, y a todo su grupo de investigación, la extraordinaria acogida y asesoramiento que recibí durante la estancia predoctoral que allí realicé. He de hacer una mención al

Dr. Domingo Gómez-Pardo y a mis compañeros y amigos Haidy, Romain y Béranger. Además, durante ese tiempo tuve el privilegio de ser residente del Colegio de España en París; donde coincidí con muchos de los que hoy son mis amigos. Sólo los que estuvimos allí conocemos el enriquecimiento que supuso para nosotros esta experiencia.

Del mismo modo quisiera agradecer al Ministerio de Educación y Ciencia la concesión de una beca predoctoral y de una ayuda para la estancia predoctoral.

Me siento enormemente agradecida hacia mis alumnos por toda la vitalidad y el cariño que me transmiten. Verdaderamente he disfrutado enseñándoles y de ellos aprendo; a la vez que me gustaría recordar a todos los buenos profesores que he tenido a lo largo del colegio, la licenciatura y el doctorado.

Afortunadamente, la química es una pequeña parcela entre todo aquello que llena mi vida. Me gustaría dedicar de manera especial esta Memoria a mi abuelo Antolín, porque sé que sería uno de los que más disfrutaría de leerla. Siempre vivió todo esto muy de cerca, y de él aprendí la importancia de estar bien formado, del trabajo bien hecho, y a intentar aspirar siempre al máximo que podamos alcanzar cada uno.

Por supuesto, quiero agradecer a mis padres su apoyo incondicional, su generosidad, disponibilidad y preocupación por mí en todo momento. Porque el mejor regalo que podían hacerme es la educación recibida y los valores que siempre me han transmitido.

Del mismo modo, me gustaría dar las gracias a mi hermano Álvaro así como al resto de mi gran familia en la que he tenido la suerte de nacer; a mi abuela Pili y a mis numerosos tíos y primos. Sin olvidar a todos mis amigos, la familia que cada uno va eligiendo y por los cuales también me siento inmensamente afortunada. Gracias por todo lo que compartimos juntos, por lo que aprendo de cada uno, por la confianza que tenéis en mí y en mis posibilidades, por el apoyo, el cariño y la comprensión que siempre he recibido de todos. Es increíble como estando físicamente alejados del laboratorio habéis compartido conmigo todo esto tan de cerca. En definitiva, gracias por estar siempre ahí y entender que para mí esto es importante, ya que como dice Antoine de Saint-Exupéry en *Le Petit Prince*:

“C’est le temps que tu as perdu pour ta rose qui fait ta rose si importante.”

Parte de los resultados presentados en esta Memoria se recogen en las siguientes publicaciones:

Stereoselective Rh^I -Catalyzed Tandem Conjugate Addition of Boronic Acids-Michael Cyclization, Navarro, C.; Csàkÿ, A. G. *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217-219.

Diastereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Indanes via Rh^I -Catalyzed Tandem Conjugate Additions, Navarro, C.; Csàkÿ, A. G. *Synthesis* **2009**, 860-863.

Stereoselective Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Boronic Acids to Unprotected δ -Hydroxy- γ -butenolides. Synthesis of (-)-7-Oxamuricatacin and β -Substituted Derivatives, Navarro, C.; Moreno, A.; Csàkÿ, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 466-469.

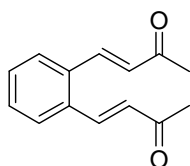
Arylation of Benzo-Fused 1,4-Quinones by the Addition of Boronic Acids under Dicationic Pd^{II} -Catalysis, Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csàkÿ, A. G. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4938-4941.

N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Monoacylation of 1,4-Naphtoquinones with Aldehydes, Molina, M. T.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csàkÿ, A. G. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9573-9575.

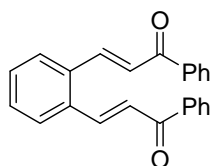
Naturally Occurring δ -Hydroxy- γ -Lactones: Muricatacins and Related Compounds, Murcia, M. C.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csàkÿ, A. G. *Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 15-47.

La presente Tesis Doctoral se presenta como un compendio de publicaciones. Después del apartado de *Introducción*, que contiene los antecedentes más relevantes y una revisión del estado actual del tema, se presenta un apartado de *Resumen* donde se han expuesto los objetivos y resultados más importantes del presente trabajo. Los resultados concretos se han recogido en los *Capítulos I - III* agrupados por temática particular e incluyendo tanto los trabajos publicados como los estudios adicionales que se han llevado a cabo relacionados con cada tema. Finalmente, se incluye un apartado de *Discusión* en el que se presenta un resumen global integrador de los diferentes temas, así como un apartado dedicado a *Conclusiones*. Como *Anexo*, se adjuntan las copias de los espectros de ^1H -RMN, ^{13}C -RMN, NOE, COSY, HMQC y HMBC de algunos compuestos representativos. Junto a los apartados de *Resumen* y *Conclusiones* se encuentra su traducción al inglés, con objeto de adaptar la Memoria para la obtención en su caso de la mención europea en el título de doctora.

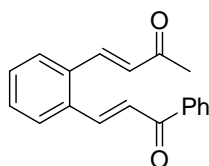
La numeración de los esquemas es independiente en cada capítulo, así como las referencias bibliográficas. Con el fin de respetar al máximo las diferentes publicaciones, estas conservan su formato original en inglés al igual que sus correspondientes partes experimentales. Los compuestos, por su parte, vendrán numerados en cada publicación, asignando una nueva numeración general que se refleja en la caracterización de los productos entre corchetes y en una tabla anexa. Estas modificaciones se han realizado para facilitar la lectura al combinar el texto en castellano con el texto de la publicación en inglés.



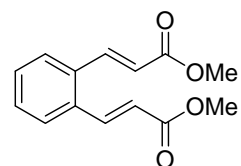
1a [1a, Capítulo I]



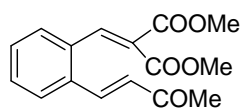
1b [1b, Capítulo I]



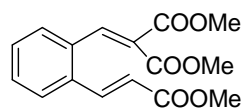
1c [1c, Capítulo I]



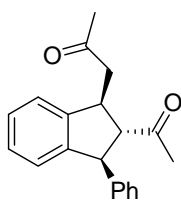
1d [1d, Capítulo I]



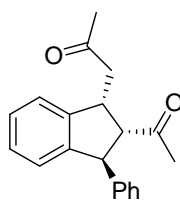
1f [1f, Capítulo I]



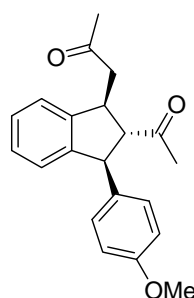
1g [1g, Capítulo I]



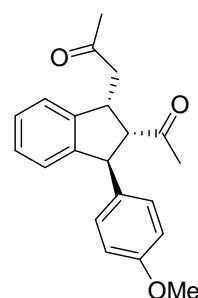
2aa [2aa, Capítulo I]



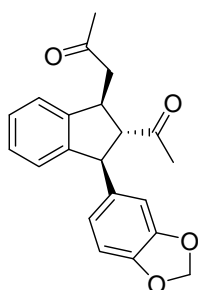
3aa [3aa, Capítulo I]



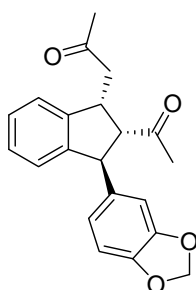
2ab [2ab, Capítulo I]



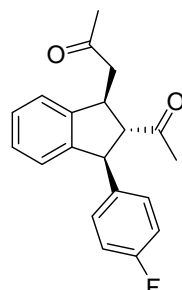
3ab [3ab, Capítulo I]



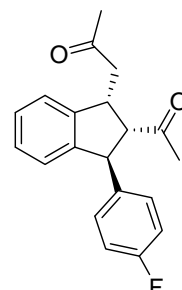
2ac [2ac, Capítulo I]



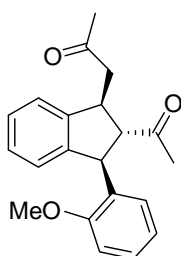
3ac [3ac, Capítulo I]



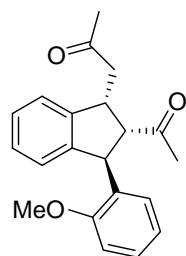
2ad [2ad, Capítulo I]



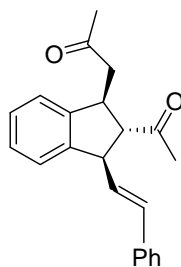
3ad [3ad, Capítulo I]



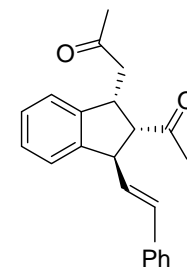
2ae [2ae, Capítulo I]



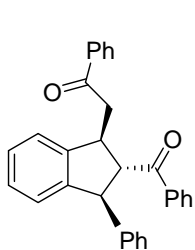
3ae [3ae, Capítulo I]



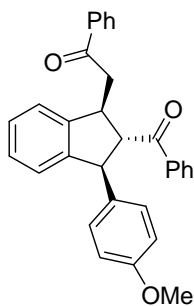
2af [2af, Capítulo I]



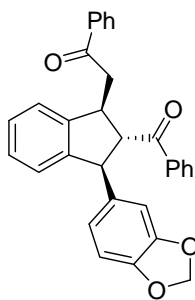
3af [3af, Capítulo I]



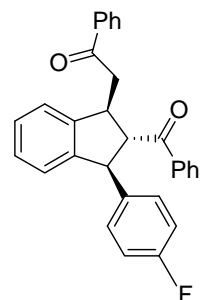
2ba [2ba, Capítulo I]



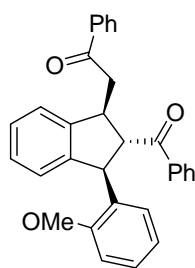
2bb [2bb, Capítulo I]



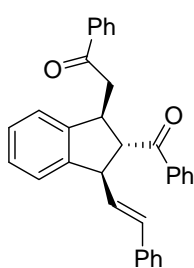
2bc [2bc, Capítulo I]



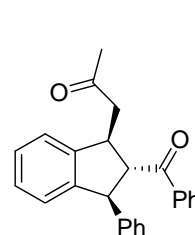
2bd [2bd, Capítulo I]



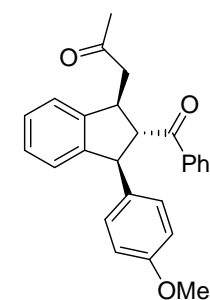
2be [2be, Capítulo I]



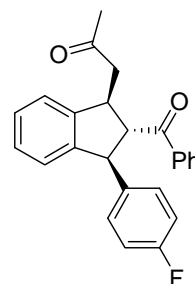
2bf [2bf, Capítulo I]



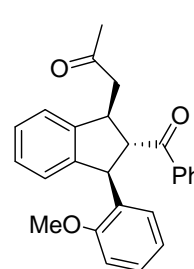
2ca [2ca, Capítulo I]



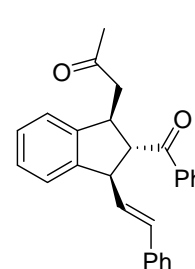
2cb [2cb, Capítulo I]



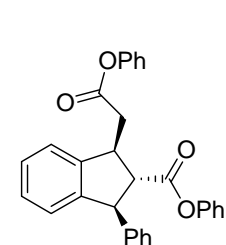
2cc [2cc, Capítulo I]



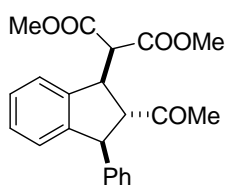
2cd [2cd, Capítulo I]



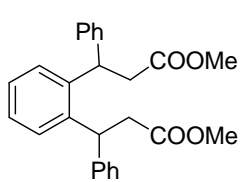
2ce [2ce, Capítulo I]



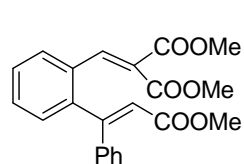
2ea [2ea, Capítulo I]



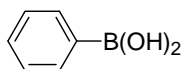
2fa [2fa, Capítulo I]



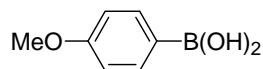
5da [5da, Capítulo I]



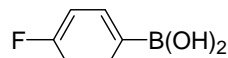
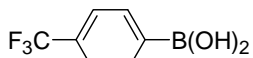
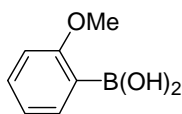
6ga [6ga, Capítulo I]



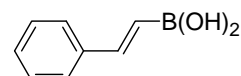
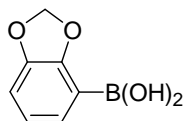
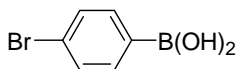
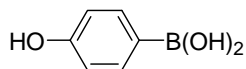
4a [4a, Capítulo I; 2a, Capítulo III, 5.3]



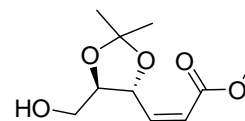
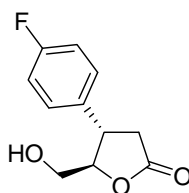
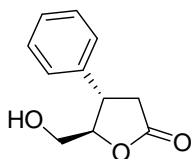
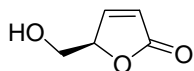
4b [4b, Capítulo I; 2b, Capítulo III, 5.3]



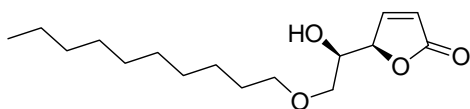
4c [4e, Capítulo I; 2c, Capítulo III, 5.3] **4d** [2d, Capítulo III, 5.3] **4e** [4d, Capítulo I; 2e, Capítulo III, 5.3]



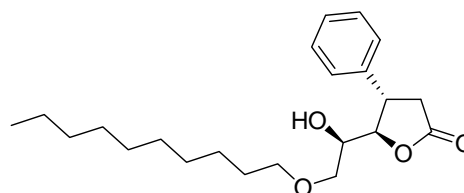
4f [2f, Capítulo III, 5.3] **4g** [2g, Capítulo III, 5.3] **4h** [4c, Capítulo I] **4i** [4f, Capítulo I]



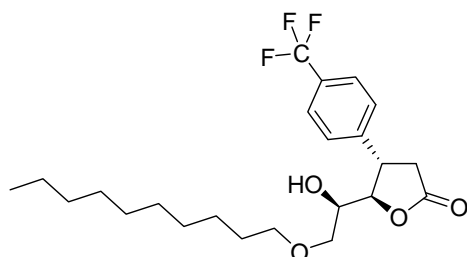
7 [1, Capítulo II, 4.2 y 4.4] **8a** [2a, Capítulo II, 4.2 y 4.4] **8b** [2b, Capítulo II, 4.4] **9** [3, Capítulo II, 4.4]



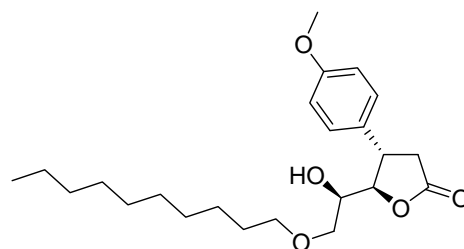
10 [4, Capítulo II, 4.2 y 4.4]



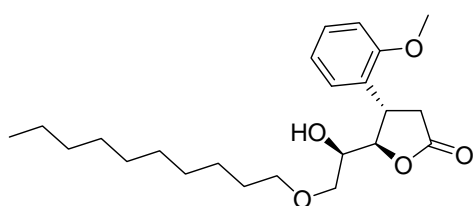
11a [5a, Capítulo II, 4.2 y 4.4]



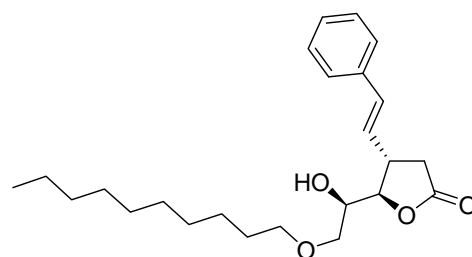
11b [5b, Capítulo II, 4.4]



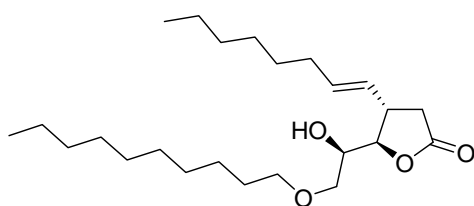
11c [5c, Capítulo II, 4.4]



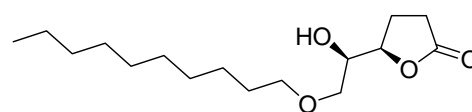
11d [5d, Capítulo II, 4.4]



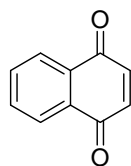
11e [5e, Capítulo II, 4.4]



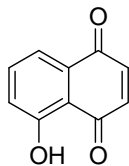
11f [5f, Capítulo II, 4.4]



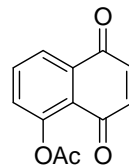
12 [6, Capítulo II, 4.2 y 4.4]



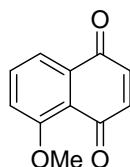
13a [1a, Capítulo III, 5.3 y 5.4]



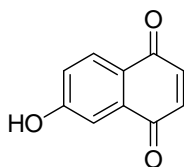
13b [1b, Capítulo III, 5.3]



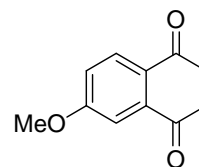
13c [1c, Capítulo III, 5.3]



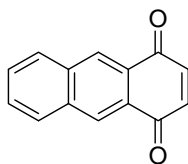
13d [1d, Capítulo III, 5.3 y 5.4]



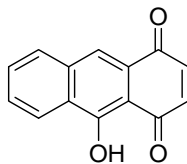
13e [1e, Capítulo III, 5.3]



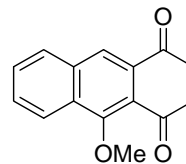
13f [1f, Capítulo III, 5.3]



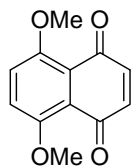
13g [1g, Capítulo III, 5.3]



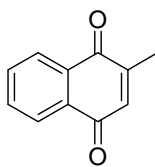
13h [1h, Capítulo III, 5.3]



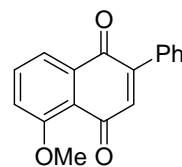
13i [1i, Capítulo III, 5.3]



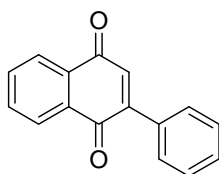
13j [1b, Capítulo III, 5.4]



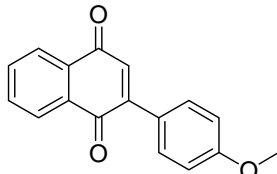
13k [1c, Capítulo III, 5.4]



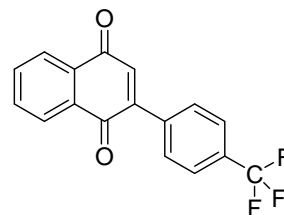
13l [1e, Capítulo III, 5.4]



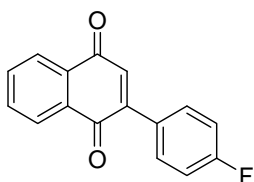
14aa [3aa, Capítulo III, 5.3]



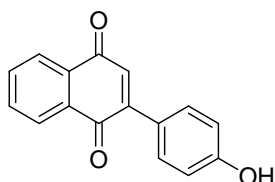
14ab [3ab, Capítulo III, 5.3]



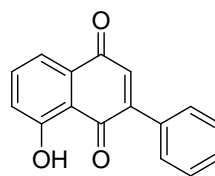
14ad [3ad, Capítulo III, 5.3]



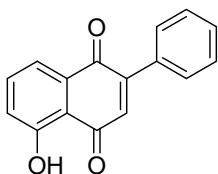
14ae [3ae, Capítulo III, 5.3]



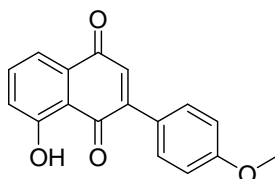
14af [3af, Capítulo III, 5.3]



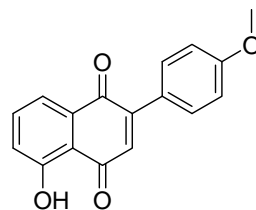
14ba-I [3ba-I, Capítulo III, 5.3]



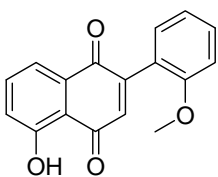
14ba-II [3ba-II, Capítulo III, 5.3]



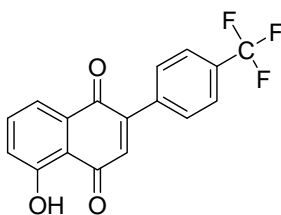
14bb-I [3bb-I, Capítulo III, 5.3]



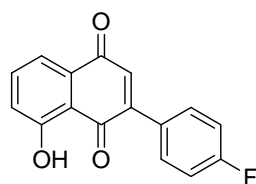
14bb-II [3bb-II, Capítulo III, 5.3]



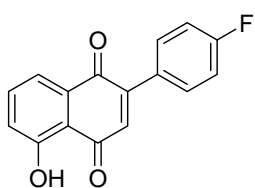
14bc-II [3bc-II, Capítulo III, 5.3]



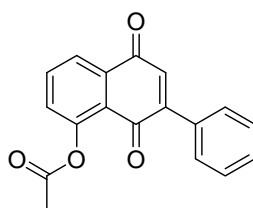
14bd-II [3bd-II, Capítulo III, 5.3]



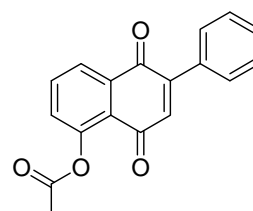
14be-I [3be-I, Capítulo III, 5.3]



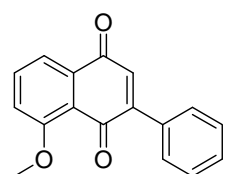
14be-II [3be-II, Capítulo III, 5.3]



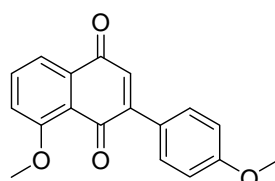
14ca-I [3ca-I, Capítulo III, 5.3]



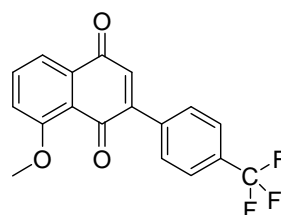
14ca-II [3ca-II, Capítulo III, 5.3]



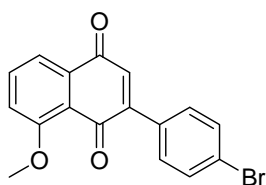
14da-I [3da-I, Capítulo III, 5.3]



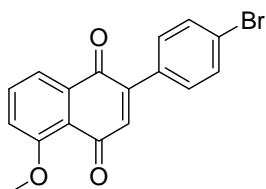
14db-I [3db-I, Capítulo III, 5.3]



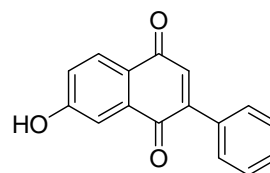
14dd-I [3dd-I, Capítulo III, 5.3]



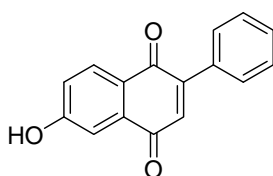
14dg-I [3dg-I, Capítulo III, 5.3]



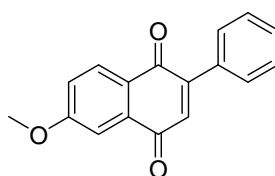
14dg-II [3dg-II, Capítulo III, 5.3]



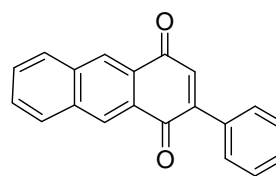
14ea-I [3ea-I, Capítulo III, 5.3]



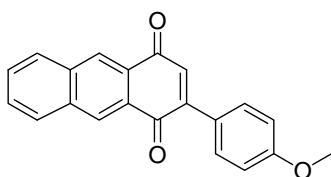
14ea-II [3ea-II, Capítulo III, 5.3]



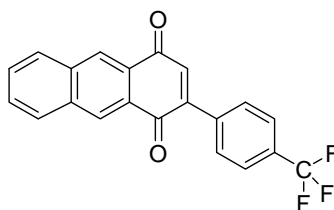
14fa-II [3fa-II, Capítulo III, 5.3]



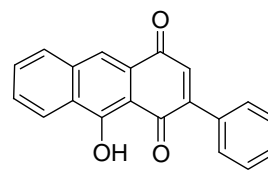
14ga [3ga, Capítulo III, 5.3]



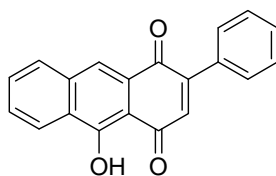
14gb [3gb, Capítulo III, 5.3]



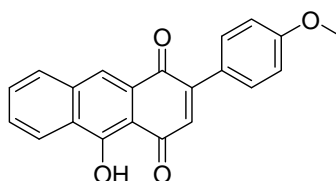
14gd [3gd, Capítulo III, 5.3]



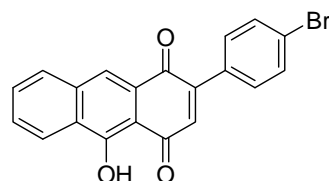
14ha-I [3ha-I, Capítulo III, 5.3]



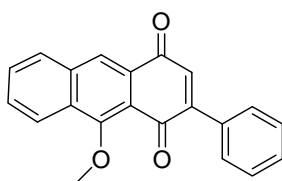
14ha-II [3ha-II, Capítulo III, 5.3]



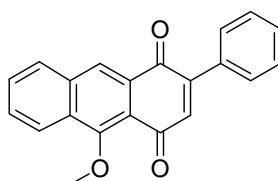
14hb-II [3hb-II, Capítulo III, 5.3]



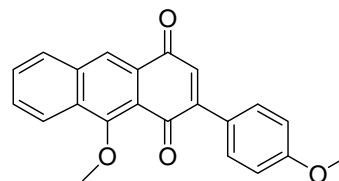
14hg-II [3hg-II, Capítulo III, 5.3]



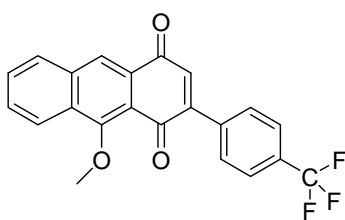
14ia-I [3ia-I, Capítulo III, 5.3]



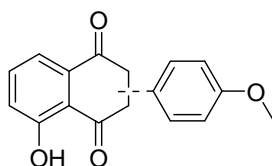
14ia-II [3ia-II, Capítulo III, 5.3]



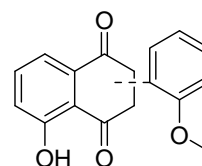
14ib-I [3ib-I, Capítulo III, 5.3]



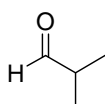
14id-I [3id-I, Capítulo III, 5.3]



15bb [4bb, Capítulo III, 5.3]



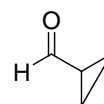
15bc [4bc, Capítulo III, 5.3]



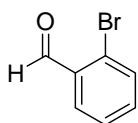
16a [2a, Capítulo III, 5.4]



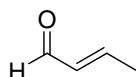
16b [2b, Capítulo III, 5.4]



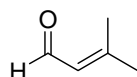
16c [2c, Capítulo III, 5.4]



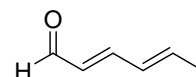
16d [2d, Capítulo III, 5.4]



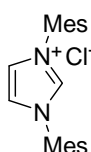
16e [2e, Capítulo III, 5.4]



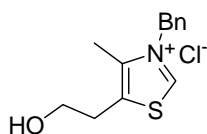
16f [2f, Capítulo III, 5.4]



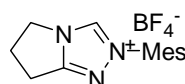
16g [2g, Capítulo III, 5.4]



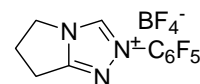
17a [3a, Capítulo III, 5.4]



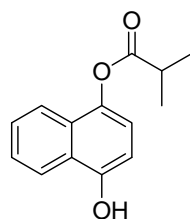
17b [3b, Capítulo III, 5.4]



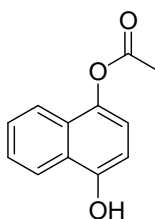
17c [3c, Capítulo III, 5.4]



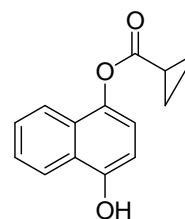
17d [3d, Capítulo III, 5.4]



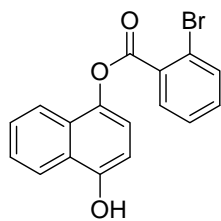
18aa [4aa, Capítulo III, 5.4]



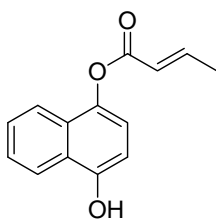
18ab [4ab, Capítulo III, 5.4]



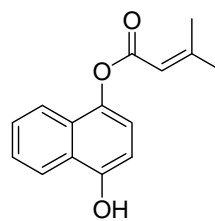
18ac [4ac, Capítulo III, 5.4]



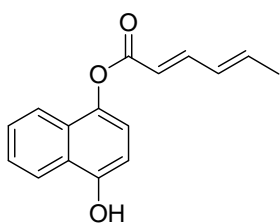
18ad [4ad, Capítulo III, 5.4]



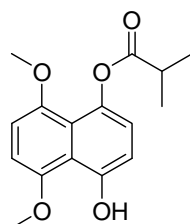
18ae [4ae, Capítulo III, 5.4]



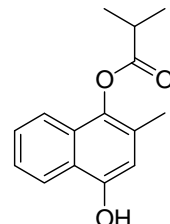
18af [4af, Capítulo III, 5.4]



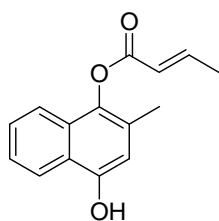
18ag [4ag, Capítulo III, 5.4]



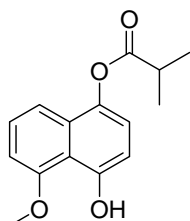
18ja [4ba, Capítulo III, 5.4]



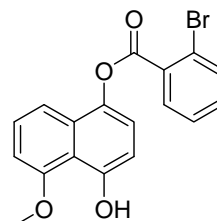
18ka [4ca, Capítulo III, 5.4]



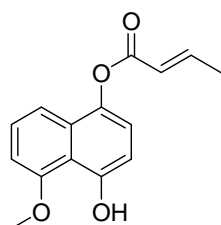
18ke [4ce, Capítulo III, 5.4]



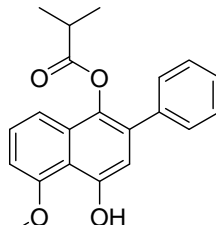
18da [4da, Capítulo III, 5.4]



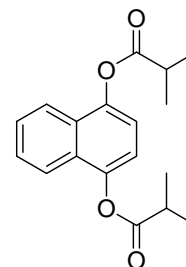
18dd [4dd, Capítulo III, 5.4]



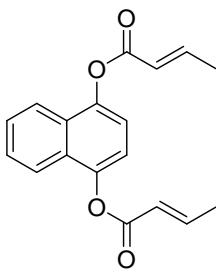
18de [4de, Capítulo III, 5.4]



18la [4ea, Capítulo III, 5.4]



19aa [5aa, Capítulo III, 5.4]



19ae [5ae, Capítulo III, 5.4]

LISTA DE ABREVIATURAS

Ac	Acetilo
acac	Acetilacetato
Anal. Calcd.	Análisis calculado
Ar	Arilo
ax	Axial
BINAP	2,2'-Bis(difenilfosfino)-1, 1'-binaftilo
BINOL	1,1'-Binaftol
Bn	Bencilo
2,2'-bpy	2,2'-Bipiridina
Bz	Benzoilo
CAN	Nitrato de amonio y cerio (IV)
Cap. / Ch.	Capítulo / Chapter
Cat	Catalizador
cod	1,5-Ciclooctadieno
Conv	Conversión química
COSY	Correlation spectroscopy
CSA	Camphorsulfonic acid
CM	Metátesis cruzada
d	Doblete
DBU	1,8-Diazabicyclo [5.4.0] undec-7-eno
DCC	<i>N, N'</i> -Diciclohexilcarbodiimida
dd	Doblete de dobletes
DDQ	2,3-Dicloro-5,6-diciano-1,4-benzoquinona
DEAD	Dietilazadicarboxilato
DEPT	Distortionless Enhancement by Polarization Transfer
DET	Tartrato de dietilo
DHQ	2,4-Dihidroxiquinolina
DIAD	Diisopropilazadicarboxilato
DIBAL-H	Hidruro de diisobutilaluminio
Diox	Dioxano
DMAP	4-(<i>N, N</i> -Dimetilamino) piridina

DME	1, 2-Dimetoxietano
DMF	<i>N, N'</i> -Dimetilformamida
DMP	Ftalato de dimetilo
DMPMOH	Alcohol 3,4-dimetoxibencílico
DMSO	Dimetilsulfóxido
DNA	Ácido desoxirribonucleico
dppb	Difenilfosfinobutano
dppben	1,2-Difenilfosfinobenceno
dppe	Difenilfosfinoetano
dppethy	Difenilfosfinoetileno
dppp	1,3-Difenilfosfinopropano
dr	Diastereomeric ratio
ec.	Ecuación
Ed.	Editorial
ED ₅₀	Dosis Efectiva 50%
ee	Exceso enantiomérico
<i>e.g.</i>	Ejemplo
equiv	Equivalente químico
eq	Ecuatorial
FG	Grupo funcional
Fig.	Figura
HMBC	Heteronuclear multiple bond correlation
HPMA	Hexametilfosforamida
HMQC	Heteronuclear multiple quantum coherence
HRMS	Espectrometría de masas de alta resolución
IC ₅₀	Concentración de inhibidor al 50%
<i>i.e.</i>	Es decir
IR	Espectroscopía de infrarrojo
K-Selectride	Potassium tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate(1-)
L-Selectride	Lithium tri- <i>sec</i> -butyl(hydrido)borate(1-)
LUMO	Orbital molecular vacío de más baja energía
m	Multiplete
<i>m</i> -CPBA	Ácido <i>m</i> -cloroperbenzoico

Me	Metilo
m.p. / p.f.	Punto de fusión
MTT	Bromuro de (3-(4',5'-dimetiltiazol-2'-il)-2,5-difeniltetrazolio
MS	Espectrometría de masas
NADH	Nicotiamida-Adenina Dinucleótido
nbd	Norbornadieno
NBS	<i>N</i> -Bromosuccinimida
NHC	Carbeno <i>N</i> -Heterocíclico
NMO	<i>N</i> -Óxido de <i>N</i> -metilmorfolina
No.	Número
NOE	Efecto nuclear Overhauser
p.	Página
PCC	Clorocromato de piridinio
Ph	Fenilo
PLE	Esterasa de hígado de cerdo
PMB	<i>p</i> -Metoxibencilo
ppm	Partes por millón
PPTS	<i>p</i> -Toluensulfonato de piridinio
<i>p</i> -Ts	<i>p</i> -Toluensulfonilo
<i>p</i> -TsOH	Ácido <i>p</i> -toluensulfónico
py	Piridina
RCM	Cierre anular por metátesis
Ref	Referencia
¹ H-RMN	Resonancia magnética nuclear de protón
¹³ C-RMN	Resonancia magnética nuclear de carbono
RNA	Ácido ribonucleico
R	Rendimiento
(<i>R</i> , <i>R</i>)-Bn-bod*	(1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2,5-dibencilbiciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno
(<i>R</i> , <i>R</i>)-Ph-bod*	(1 <i>R</i> , 4 <i>R</i>)-2,5-difenilbiciclo[2.2.2]octa-2,5-dieno
s	Singlete
t	Triplete
ta / rt	Temperatura ambiente
TBAF	Fluoruro de tetrabutylamonio

TBDPS	<i>tert</i> -butildifenilsililo
TBHP	<i>tert</i> -butilhidroperóxido
TBS	<i>tert</i> -butildimetilsililo
TEMPO	N-Oxil-2,2,6,6-Tetrametilpiperidina
Tf	Trifluorometanosulfonato (CF ₃ SO ₂)
TFA	Ácido trifluoroacético
THF	Tetrahidrofurano
TMS	Trimetilsililo
TLC	Thin Layer Chromatography
Tol	Tolueno
TPS-Cl	Clorotrifenilsilano
UV	Ultravioleta
Vol.	Volumen
Δ	Calefacción

ÍNDICE

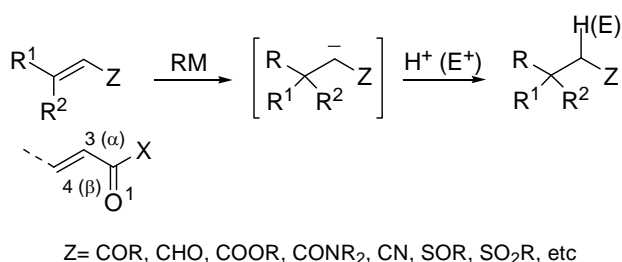
1.	Introducción general	1
1.1.	Reacción de adición conjugada: Aspectos generales	3
1.2.	Reacciones con ácidos borónicos	14
1.2.1.	Aspectos generales	14
1.2.2.	Reacciones de adición conjugada catalizadas por especies de Rh ^I y Pd ^{II}	17
2.	Resumen	25
3.	Capítulo I: Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones tándem adición conjugada - Michael intramolecular	35
3.1.	Introducción	37
3.2.	Objetivos	39
3.3.	Stereoselective Rh ^I -Catalyzed Tandem Conjugate Addition of Boronic Acids-Michael Cyclization	43
3.4.	Diastereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Indanes via Rh ^I -Catalyzed Tandem Conjugate Additions	45
3.5.	Estudios adicionales	47
3.5.1.	Reacciones tándem catalizadas por compuestos dicatiónicos de Pd ^{II}	47
3.5.2.	Reacciones tándem con empleo de ésteres	48
3.5.3.	Parte experimental	52
4.	Capítulo II: Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ-hidroxi-γ-butenolidas no protegidas	59
4.1.	Introducción	61
4.2.	Objetivos	63
4.3.	Naturally Occurring δ -Hydroxy- γ -Lactones: Muricatacins and Related Compounds	65
4.4.	Stereoselective Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of Boronic Acids to Unprotected δ -Hydroxy- γ -butenolides. Synthesis of (-)-7-Oxamuricatacin and β -Substituted Derivatives	67

5. Capítulo III: Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas	69
5.1. Introducción	71
5.1.1. Síntesis de arilnaftoquinonas	76
5.1.2. Monoacilación regioselectiva de 1,4- naftoquinonas	80
5.2. Objetivos	83
5.3. Arylation of Benzo-Fused 1,4-Quinones by the Addition of Boronic Acids under Dicationic Pd ^{II} -Catalysis	85
5.4. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Monoacylation of 1,4-Naphthoquinones with Aldehydes	87
6. Discusión de los resultados	89
6.1. Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones tándem adición conjugada - Michael intramolecular	91
6.2. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas	99
6.3. Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas	102
7. Conclusiones	113
8. Anexo: Colección de espectros	117
8.1. Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones tándem adición conjugada - Michael intramolecular	119
8.2. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas	127
8.3. Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas	130

1. INTRODUCCIÓN GENERAL

1.1. Reacción de adición conjugada: Aspectos generales

La adición conjugada de nucleófilos carbonados a alquenos electrodeficientes, también denominada adición de Michael (particularmente en el caso de adiciones de carbaniones π -estabilizados) o adición 1,4 (en el caso de adiciones a compuestos carbonílicos α,β -insaturados), constituye uno de los principales métodos sintéticos para la formación de enlaces C-C.^{1,2} Esta se caracteriza (Esquema 1) por la transformación de un carbono sp^2 en un carbono sp^3 mediante la adición nucleófila del fragmento orgánico R de un reactivo organometálico RM al carbono β de un alqueno electrodeficiente, obteniéndose, en primer lugar, un carbanión estabilizado por el grupo funcional Z. La protonación o captura de dicho intermedio con un electrófilo conduce a los productos finales.



Esquema 1

Como alquenos electrodeficientes, los sustratos utilizados con mayor frecuencia en este tipo de reacción han sido cetonas, aldehidos, ésteres, amidas, sulfóxidos o nitrocompuestos α,β -insaturados. La reactividad del enlace C=C frente a la adición nucleófila aumenta con el carácter electroceptor de dichos grupos funcionales, y la presencia simultánea de varios grupos activantes contribuye de manera notable a la activación del sistema.

¹ Artículos de revisión generales: (a) Perlmutter, P. *Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis*; Tetrahedron Organic Chemistry Series, No. 9; Pergamon: Oxford, **1992**. (b) Rossiter, B.E.; Swingle, N. M. *Chem. Rev.* **1992**, 92, 771. (c) Schmalz, H.-G. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M.; Fleming, I.; Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, Cap. 1.5. (d) Tomioka, K.; Koga, K. En *Asymmetric Synthesis*; Morrison, J. D., Ed.; Academic: New York, **1983**; Vol. 2, p. 201.

² Primeras citas: (a) Komnenos, T. *Liebigs Ann. Chem.* **1883**, 218, 145. (b) Michael, A. *J. Prakt. Chem.* **1887**, 3, 349. (c) Michael, A. *Am. Chem. J.* **1887**, 9, 112. Para una revisión reciente sobre los aspectos relacionados con el descubrimiento de la reacción de Michael, véase: (d) Tokoroyama, T. *Eur. J. Org. Chem.* **2010**, 2009.

Además del empleo de enolatos, las reacciones de adición conjugada ofrecen la posibilidad de permitir la introducción directa de nucleófilos carbonados R no estabilizados en una estructura orgánica de forma quimio y regioselectiva. La variedad de reactivos organometálicos empleados como nucleófilos ha sido amplia, si bien los organolíticos,³ los reactivos de Grignard³ y en especial los cupratos⁴ han sido los utilizados con mayor frecuencia. Ello implica que, en general, estas reacciones deban llevarse a cabo en condiciones anhidras, bajo atmósfera inerte, y en la mayor parte de los casos, a baja temperatura.

En muchos casos, la reacción de adición conjugada (adición 1,4) de compuestos RM presenta, como reacción competitiva, la adición directa de reactivo al grupo funcional Z (adición 1,2). La regioselectividad del proceso de adición depende tanto de la estructura del alqueno electrodeficiente como de la naturaleza del nucleófilo. Así, con respecto al alqueno electrodeficiente, se ha observado una marcada influencia de los efectos estéricos, de manera que la sustitución en posición β dificulta la adición conjugada, mientras que, el impedimento estérico en torno a C2, en el caso particular de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (eg. α,β -cetonas), dificulta la adición 1,2. Adicionalmente, el aumento de la deficiencia electrónica en el carbono carbonílico facilita las reacciones de adición 1,2 (eg. cetonas vs. ésteres). Con respecto al nucleófilo, el carácter polarizable (nucleófilos blandos) facilita la adición conjugada, mientras que una elevada densidad de carga (nucleófilos duros) facilita la adición 1,2. Por otra parte, en aquellos casos en que el nucleófilo, a su vez, sea un buen grupo saliente (nucleófilos con carga estabilizada, como por ejemplo, CN^-), la adición directa a grupos carbonilo puede resultar reversible. Como consecuencia del proceso de equilibración, predominará en la mezcla de reacción el enolato producto de la adición conjugada, termodinámicamente más estable.

³ Lee, V. J. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, Cap. 1.2.

⁴ Véase por ejemplo: (a) Kozlowski, J. A. En *Comprehensive Organic Synthesis*; Trost, B. M., Fleming, I., Eds.; Pergamon: Oxford, **1991**; Vol. 4, Cap. 1.4. (b) Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2000**, 33, 346 y referencias citadas.

Con objeto de favorecer la adición conjugada de compuestos organometálicos, es común el empleo de complejos de metales de transición en cantidades sub-estequiométricas como catalizadores.⁵

Desde el punto de vista estereoquímico, la adición conjugada de compuestos RM puede transcurrir de manera diastereoselectiva mediante el empleo de sustratos o nucleófilos portadores de información quiral, o bien de manera enantioselectiva mediante el empleo de ligandos quirales para el metal.⁶

En lo que respecta a compuestos de cadena lineal, se pueden llevar a cabo adiciones 1,4 diastereoselectivas sobre compuestos cuya quiralidad resida en el grupo electroceptor. Así por ejemplo, Hruby y sus colaboradores demostraron la eficacia de la 4-fenil-2-oxazolidinona como inductor quiral de la estereoquímica en posición β de los derivados de ácido butírico vía adición de Michael (Esquema 2).⁷

⁵ Para ejemplos representativos de catálisis con cobre, véase por ejemplo: (a) Alexakis, A. En *Transition Metals for Organic Synthesis*; Beller, M., Bolm, C., Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **1998**; Vol. 1, Cap. 3.10. (b) Lipshutz, B. H. *Organometallics in Synthesis*; Schlosser, M., Ed.; Wiley: New York, **1994**; p. 283-382. (c) Krause, N. *Synthesis* **2001**, 171.

Para catálisis de níquel con reactivos organozínicos, véase por ejemplo: (d) Greene, A. E.; Lansard, J.-P.; Luche, J.-L.; Petrier, C. *J. Org. Chem.* **1984**, *49*, 931. (e) Petrier, C.; Barbosa, J. C. S.; Dupuy, C.; Luche, J.-L. *J. Org. Chem.* **1985**, *50*, 5761. (f) Soai, K.; Hayasaka, T.; Ugajin, S. *J. Chem. Soc. Chem. Commun.* **1989**, 516.

Para catálisis de níquel con organozirconios, véase por ejemplo: (g) Schwarts, J.; Loots, M. J.; Kosugi, H. *J. Am. Chem. Soc.* **1980**, *102*, 1333.

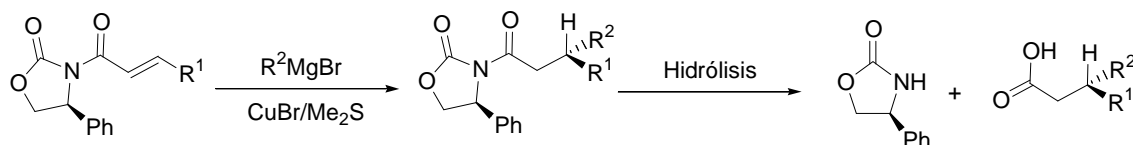
Para catálisis de paladio con arilmercurios, véase por ejemplo: (h) Cacchi, S.; Misiti, D.; Palmieri, G. *Tetrahedron* **1981**, *37*, 2941.

Para catálisis de paladio con arylantimoniato, véase por ejemplo: (i) Cho, C. S.; Motofusa, S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **1996**, *69*, 2341.

Para catálisis de paladio con arilestannanos, véase por ejemplo: (j) Ohe, T.; Wakita, T.; Motofusa, S.; Cho, C. S.; Ohe, K.; Uemura, S. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2000**, *73*, 2149.

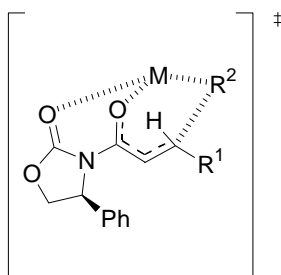
⁶ Véase por ejemplo: (a) Urabe, H.; Sato, F. En *Handbook of Grignard Reactions*; Silverman, G. S., Rakinta, P. E., Eds.; Marcel Dekker: New York, **1996**; p. 577. (b) Tomioka, K.; Nagaoka, Y. En *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, **1999**; Vol. 3, Cap. 31. (c) Kanai, M.; Shibasaki, M. En *Catalytic Asymmetric Synthesis*; Ojima, I., Ed.; Wiley: New York, **2000**; p. 569. (d) Sibi, M. P.; Manyem, S. *Tetrahedron* **2000**, *56*, 8033. (e) Lipshutz, B. H. En *Organometallics in Organic Synthesis. A Manual*; Schlosser, M., Ed.; John Wiley & Sons: Chichester, **2002**; p. 665. (f) Woodward, S. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 5560. (g) López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *Acc. Chem. Res.* **2007**, *40*, 179. (h) Carreira, E. M.; Kvaerno, L. En *Classics in Stereoselective Synthesis*, Eds.; Wiley-VCH: Weinheim, **2009**, Cap. 12, p. 389.

⁷ Nicolás, E.; Russell, K. C.; Hruby, V. J. *J. Org. Chem.* **1993**, *58*, 766.



Esquema 2

El ataque al doble enlace tuvo lugar preferentemente por la cara opuesta al grupo fenilo de la oxazolidinona cuando los dos carbonilos se encuentran complejados por un catión metálico y la cadena lateral acilo está alejada del auxiliar quiral (Esquema 3). La hidrólisis de las aciloxazolidinonas obtenidas, ópticamente puras, dio lugar a los correspondientes ácidos butíricos sustituidos en posición β y a la recuperación del auxiliar quiral.



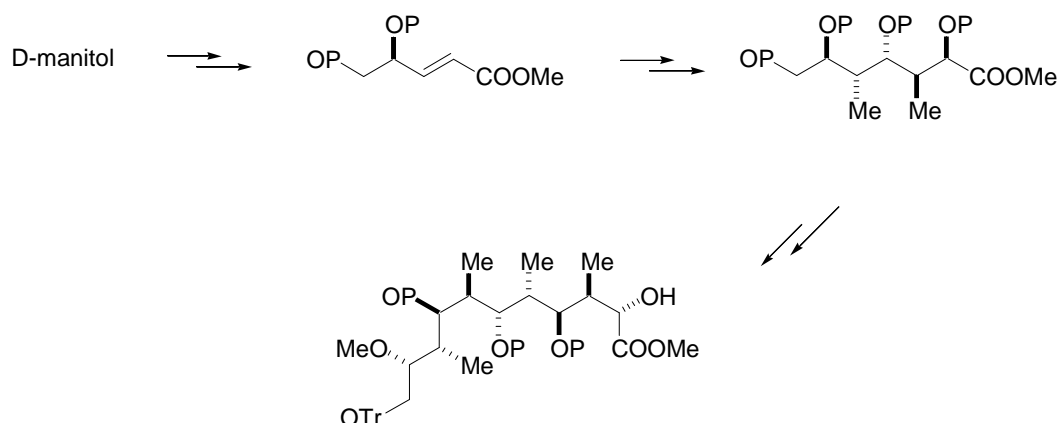
Esquema 3

Por otra parte, se pueden llevar a cabo adiciones 1,4 diastereoselectivas sobre compuestos cuya quiralidad resida en el fragmento hidrocarbonado unido al carbono β del alqueno electrodeficiente. En los casos más sencillos, la diastereoselectividad se puede explicar mediante la aplicación de extensiones del modelo Felkin-Ahn para las adiciones nucleófilas a grupos carbonilo.⁸ Un ejemplo es el empleo de este tipo de estrategia para el ensamblaje iterativo de subunidades de polipropionato enantiopuras, con el fin de sintetizar fragmentos de distintos productos naturales (Esquema 4).⁹ Para ello se llevó a cabo, en primer lugar, la adición estereocontrolada de dimetilcuprato de

⁸ (a) Yamamoto, K.; Ogura, H.; Jukuta, J.; Inoue, H.; Hamada, K.; Sugiyama, Y.; Yamada, S. *J. Org. Chem.* **1998**, 63, 4449. (b) Chounan, Y.; Ono, Y.; Nishii, S.; Kitahara, H.; Ito, S.; Yamamoto, Y. *Tetrahedron* **2000**, 56, 2821.

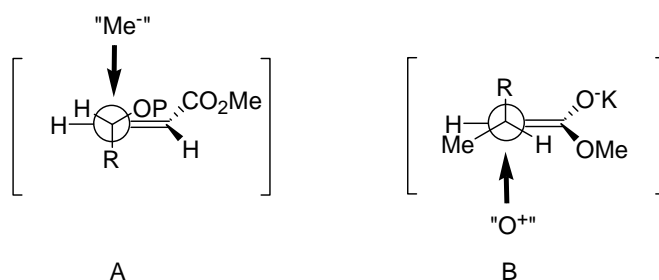
⁹ Hanessian, S.; Wang, W.; Gai, Y.; Olivier, E. *J. Am. Chem. Soc.* **1997**, 119, 10034.

litio a ésteres γ -alcoxi- α,β -insaturados ópticamente puros, seguida de hidroxilación del enolato correspondiente con la oxaziridina de Davis [(+)-(camforsulfonil)oxaziridina]. Esto conduce a la orientación *anti/sin* de la unidad γ -alcoxi- β -metil- α -hidroxiéster. La extensión de la cadena y la repetición del proceso después de la funcionalización adecuada condujeron a una cadena acíclica de once carbonos con tres subunidades contiguas de polipropionato con la configuración absoluta esperada.



Esquema 4

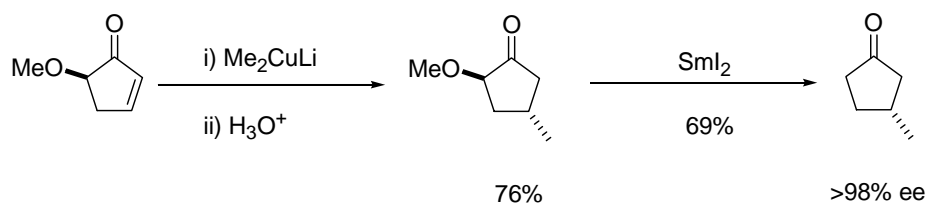
La estereoquímica de las dos reacciones no parece estar afectada ni por la variación en los estereocentros, ni por el número de grupos alcoxi que podrían coordinarse, ni por el impedimento estérico de grupos metilo presentes en la molécula. Por tanto, se propuso que la adición del cuprato al éster α,β -insaturado tiene lugar sin quelación alguna (Esquema 5A) y la hidroxilación del enolato de potasio transcurre de manera *sin* (Esquema 5B).



Esquema 5

La inversión del grupo alcoxi después de cada α -hidroxilación permitiría el acceso a subunidades con distinta configuración. Con este método son accesibles directamente tres de las cuatro combinaciones posibles para esta subunidad de polipropionato.

En compuestos cíclicos, la diastereoselectividad se suele poder explicar mediante el empleo de argumentos basados en el control estérico. Así por ejemplo, Smith III *et al.*, describieron la adición conjugada de dimetilcuprato de litio a la (5*R*)-metoxi-2-ciclopentenona, seguida de hidrólisis y eliminación del grupo metoxilo con yoduro de samario para dar lugar a la 3-metilciclopentanona enriquecida enantioméricamente (Esquema 6).¹⁰ Otros cupratos reaccionaron con esta y otras ciclopentenonas racémicas con elevadas diastereoselectividades, dependientes tanto del cuprato como de las condiciones de reacción.



Esquema 6

Un caso de especial relevancia para el control de la regioquímica en las reacciones de adición conjugada viene dado por la presencia de grupos funcionales polares capaces de formar quelatos estables con el compuesto organometálico que actúa como nucleófilo. Dicha quelación permite llevar a cabo reacciones de adición conjugada con sustratos poco reactivos. El éxito de este tipo de procesos está basado en transformar una reacción inicialmente intermolecular (adición conjugada del nucleófilo) en intramolecular (adición conjugada del fragmento quelatado), con la consiguiente ventaja desde el punto de vista entrópico.¹¹

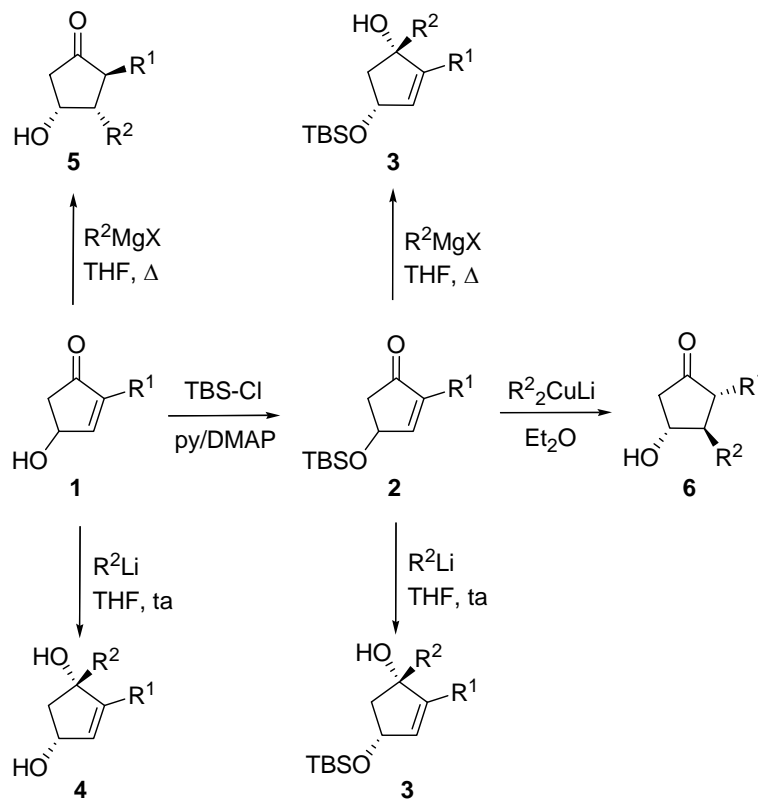
Nuestro grupo de trabajo ha hecho uso de estos conceptos en la funcionalización de 4-hidroxyciclopentenonas.¹² Así, se han estudiado las transformaciones regio y

¹⁰ Smith III, A. B.; Dunlap, N. K.; Sulikowski, G. A.; *Tetrahedron Lett.* **1988**, 29, 439.

¹¹ Véase por ejemplo: Hoveyda, A. H.; Evans, D. A.; Fu, G. C. *Chem. Rev.* **1993**, 93, 1307 y referencias citadas.

¹² Csáky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9026.

estereocontroladas de las ciclopentenonas **1** y de su derivado sililado **2** con empleo de compuestos organolíticos y de magnesianos (Esquema 7).

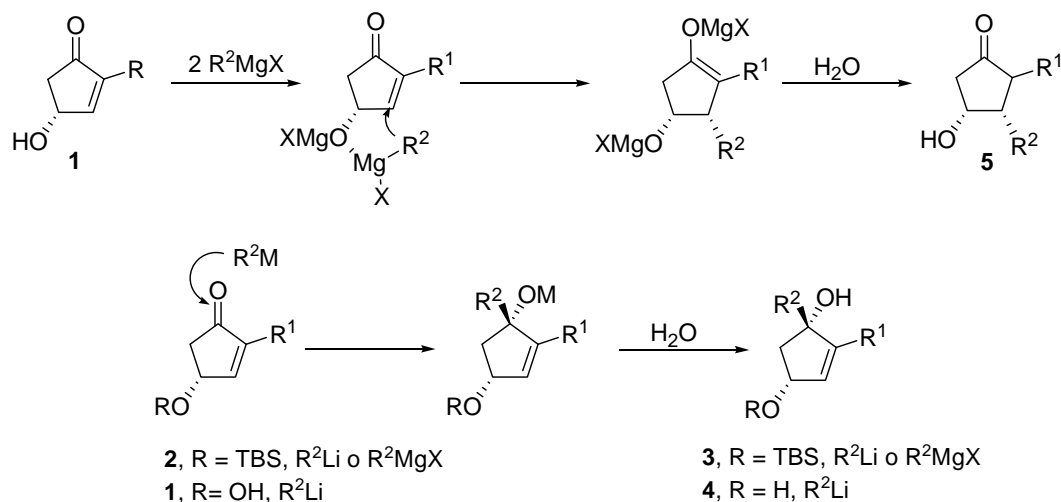


Esquema 7

Dichos estudios pusieron de manifiesto que las adiciones tanto de organolíticos como de magnesianos a los compuestos *O*-protegidos **2** conducían a los productos de adición 1,2 **3** con estereoquímica *anti*, de manera altamente regio y estereoselectiva. De manera análoga, la adición de organolíticos a las hidroxiciclopentenonas **1**, con el grupo hidroxilo libre, se tradujo en la formación de los compuestos **4**, con idéntica regio y estereoquímica a la observada en las correspondientes adiciones a los compuestos **2**. Sin embargo, cuando la adición a las ciclopentenonas **1** se llevó a cabo empleando magnesianos, se obtuvieron los productos de adición conjugada en favor de los isómeros 2,3-*trans*-3,4-*cis* (**5**). Cabe destacar que dicha estereoquímica resultó

complementaria a la observada en las adiciones de cupratos a los compuestos **2** (2,3-*trans*-3,4-*trans*).¹³

Los resultados de las adiciones de magnesianos al compuesto **1** se pueden interpretar (Esquema 8) mediante una quelatación del reactivo de Grignard que actúa como nucleófilo con el grupo alcoxilo generado tras desprotonación del grupo hidroxilo del material de partida. De este modo, se dirige¹⁴ la transferencia intramolecular selectiva del resto R al carbono β de la enona cíclica (C3), y la adición tiene lugar por la misma cara diastereotópica ocupada por el grupo hidroxilo (adición *sin*).



Esquema 8

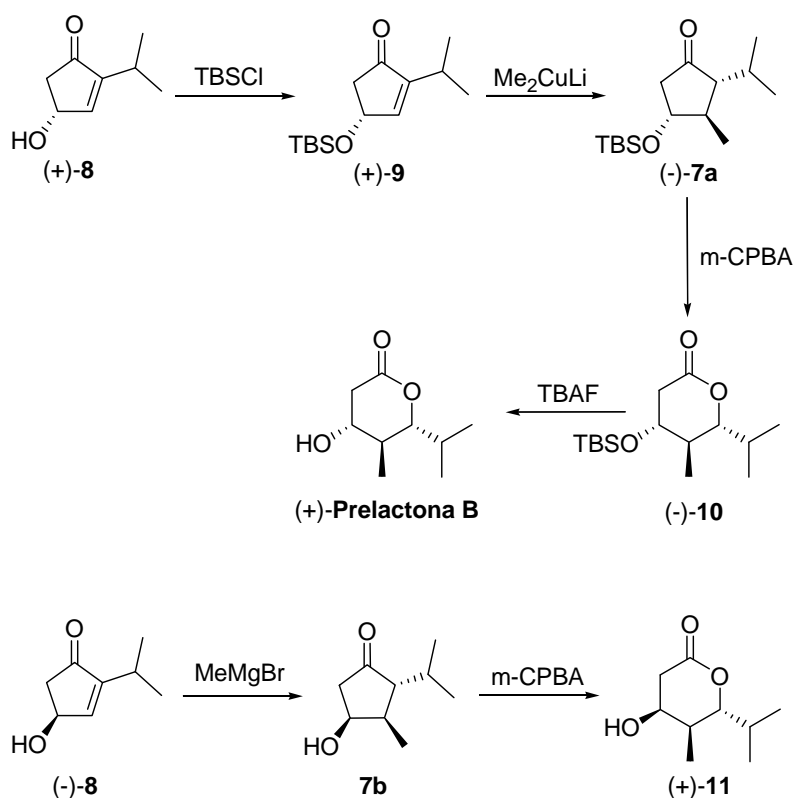
La protección del grupo hidroxilo en forma de sililderivado (**2**) impide dicha coordinación, por lo que la adición no dirigida del magnesiano tiene lugar directamente sobre el grupo carbonilo (adición 1,2), con control estérico de la estereoquímica resultante (ataque en *anti* respecto del grupo voluminoso OTBS). Por otra parte, el empleo de organolíticos, nucleófilos más duros que los magnesianos, conduce a los productos de adición 1,2 independientemente de la protección del grupo hidroxilo del

¹³ Para la adición 3,4-*sin* de trialquilalanos a los compuestos **2** (R¹ = SO₂Ph o CO₂Me), véase adicionalmente: (a) Yakura, T.; Tanaka, K.; Iwamoto, M.; Nameki, M.; Ikeda, M. *Synlett* **1999**, 1313. (b) Yakura, T.; Tanaka, K.; Kitano, T.; Uenishi, J.; Ikeda, M. *Tetrahedron* **2000**, 56, 7715.

¹⁴ Adición nucleófila asistida por ligandos: (a) Salomon, M.; Jamison, M. L.; McCormick, M.; Liotta, D.; Cherry, D. A.; Mills, J. E.; Shah, R. D.; Rodgers, J. D.; Maryanoff, C. A. *J. Am. Chem. Soc.* **1988**, 110, 3702. Véase también: (b) Beak, P.; Meyers, A. I. *Acc. Chem. Res.* **1986**, 19, 356.

material de partida. Dicho ataque tiene lugar por la cara diastereotópica menos impedida del grupo C=O (*anti* respecto del sustituyente en C4).

En un segundo ejemplo de aplicación (Esquema 9), en nuestro grupo de investigación se desarrolló un método de síntesis estereoselectiva de β -hidroxi- δ -lactonas γ,δ -disustituidas, esqueleto frecuente en compuestos de origen natural,¹⁵ empleando la adición conjugada a 4-hidroxiciclopentenonas como etapa clave de la síntesis. Dicho procedimiento permitió la preparación de la (+)-*prelactona B*, compuesto aislado de la especie *Streptomyces griseus*, y la del isómero no natural (+)-**11**, epímero en el carbono C4 de la (+)-*prelactona B*.¹⁶



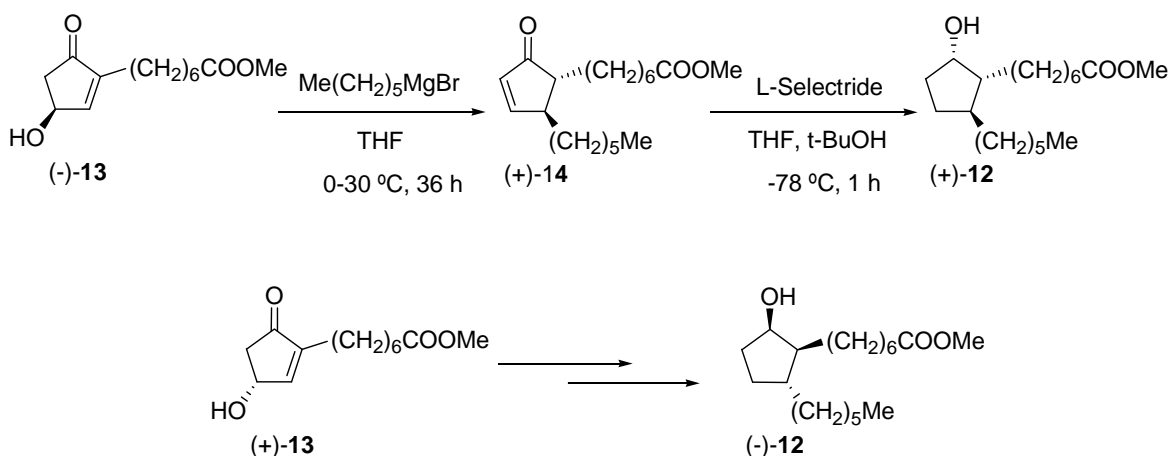
Esquema 9

¹⁵ Véase por ejemplo: Bindseil, K. U.; Zeeck, A. *Helv. Chim. Acta* **1993**, 76, 150, y referencias citadas.

¹⁶ Csáký, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092.

La adición conjugada de Me_2CuLi a la hidroxyciclopentenona *O*-protegida (+)-**9** condujo al compuesto (-)-**7a**, como resultado de la adición 1,4 *anti* del cuprato. Una reacción de Baeyer-Villiger sobre (-)-**7a** seguida de desprotección permitió la síntesis de la (+)-*prelactona B*. Por el contrario, la adición de MeMgBr al compuesto (-)-**8** se tradujo en la formación de **7b**, el cual, mediante reacción de Baeyer-Villiger, se transformó en el epímero no natural (+)-**11**.

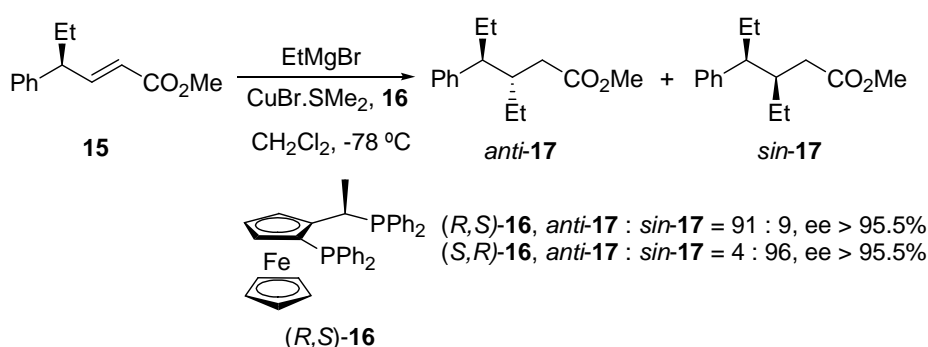
Por último, los resultados previos obtenidos en nuestro grupo de investigación se aplicaron a la primera síntesis de los ésteres metílicos del rosaprostol (1*R*, 2*S*, 5*S*)- y (1*S*, 2*R*, 5*R*)-**12**, enantioméricamente puros.¹⁷ La síntesis de los compuestos **12** tuvo lugar primeramente mediante la adición 1,4 quimio y estereoselectiva del reactivo organomagnésico dirigida por el grupo OH al fragmento α,β -insaturado de las 2-alkil-4-hidroxyciclopenten-2-enonas (-)-**13**, etapa determinante en la estereoquímica absoluta de los centros estereogénicos en el producto final. La deshidratación *in situ* del alcohol intermedio condujo a la cetona α,β -insaturada (+)-**14**. A continuación, se redujo estereoselectivamente la cetona α,β -insaturada al alcohol saturado. De esta manera se evitaron etapas de protección y desprotección, lo cual podría ser de gran utilidad para la preparación a gran escala de estos derivados de prostaglandinas (Esquema 10).



Esquema 10

¹⁷ Murcia, M. C.; de la Herrán, G.; Plumet, J.; Csáky, A. G. *Synlett* **2007**, 1553.

Las reacciones de adición conjugada también pueden tener lugar de manera enantioselectiva, en especial cuando se emplean cantidades catalíticas de complejos de metales de transición con ligandos quirales. Para ello, se ha desarrollado el empleo de un buen número de compuestos quirales de distinta naturaleza que actúan como ligandos del metal. Así, como ejemplo tomado de la bibliografía reciente,¹⁸ la adición de magnesianos a los ésteres **15** bajo catálisis de cobre (I) y en presencia de los ligandos quirales (*R,S*)-**16** o (*S,R*)-**16** transcurrió de manera altamente estereoselectiva bajo control del ligando para conducir a los compuestos *anti*-**17** o *sin*-**17** (Esquema 11).



Esquema 11

¹⁸ Van Zijl, A. W.; Szymanski, W.; López, F.; Minnaard, A. J.; Feringa, B. L. *J. Org. Chem.* **2008**, 73, 6994.

1.2. Reacciones con ácidos borónicos

1.2.1. Aspectos generales

Los ácidos organoborónicos empezaron a formar parte del arsenal de reactivos útiles en química sintética moderna por dos descubrimientos de mediados-finales de los años 70: una adición diastereoselectiva de alilboronatos a aldehídos¹⁹ y una reacción de formación de enlace C-C catalizada por metales de transición (conocida posteriormente como acoplamiento de Suzuki-Miyaura).²⁰ La ventaja de estos compuestos sobre otros tipos de nucleófilos organometálicos radica en su estabilidad térmica y en la posibilidad de reaccionar en medio acuoso, lo que les hace compatibles también con un amplio abanico de grupos funcionales. Adicionalmente, la baja toxicidad de los subproductos presentes en las reacciones y la fácil eliminación de estos, permiten que sus reacciones resulten atractivas para el escalado de los procesos desde el punto de vista medioambiental. Como consecuencia, los ácidos organoborónicos han sido empleados en una variada gama de reacciones de formación de enlaces C-C, C-N y C-B a lo largo de las dos últimas décadas. En la actualidad, muchos de ellos se encuentran disponibles comercialmente y, además, se han desarrollado un amplio número de métodos de síntesis para dichos compuestos. Los aspectos estructurales, síntesis y aplicaciones de los ácidos organoborónicos han sido objeto de una amplia revisión reciente.^{21,22}

Uno de los inconvenientes del empleo de ácidos organoborónicos en la formación de enlaces C-C es su relativamente baja nucleofilia, que dificulta las reacciones de adición directa a grupos funcionales electrófilos. No obstante, resulta posible transferir su resto carbonado a diferentes metales de transición mediante reacciones de transmetalación en condiciones catalíticas. Las nuevas especies organometálicas generadas en este proceso pueden resultar útiles en reacciones con distintos tipos de electrófilos y, en particular, en reacciones de adición conjugada, objeto de la presente Memoria.

¹⁹ (a) Blais, J.; L'Honoré, A.; Soulié, J.; Cadiot, P. *J. Organomet. Chem.* **1974**, 78, 323. (b) R. W. Hoffmann, H.-J. Zeiss, *Angew. Chem., Int. Ed.* **1979**, 18, 306. (c) R. W. Hoffmann, *Pure Appl. Chem.* **1988**, 60, 123 (revisión).

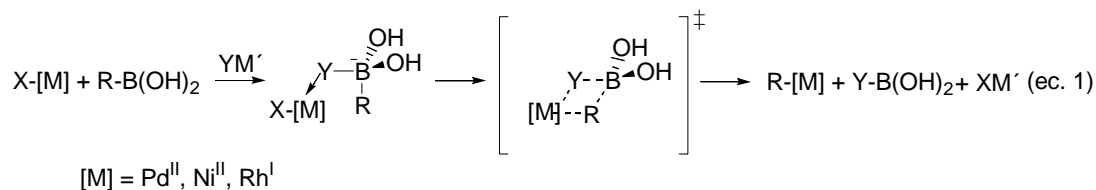
²⁰ (a) Miyaura, N.; Yanagi, T.; Suzuki, A. *Synth. Commun.* **1981**, 11, 513. (b) Miyaura, N.; Suzuki, A. *Chem. Rev.* **1995**, 95, 2457 (revisión).

²¹ Hall, D. G. en *Boronic Acids*, D. G. Hall, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, Cap. 1. (b) Ishiyama, T.; Miyaura, N. en *Boronic Acids*, D. G. Hall, Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**, Cap. 2.

²² Adicionalmente, véase: Miyaura, N. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2008**, 81, 1535.

El proceso de transmetalación entre los reactivos organometálicos y los metales de transición es fundamental en las reacciones de formación de enlaces C-C catalizadas por metales de transición,²³ y constituye el primer paso en las reacciones de adición-1,4. Desde el punto de vista estructural, el átomo de boro de los ácidos organoborónicos posee una hibridación sp^2 , con sólo seis electrones formando los enlaces σ y un orbital p vacante ortogonal al plano ocupado por los enlaces C-B y O-B. Como consecuencia de su deficiencia electrónica, el átomo de boro presenta carácter ácido de Lewis. La coordinación con átomos básicos completa el octete electrónico, dando lugar a la formación de boronatos, compuestos tetracoordinados con geometría tetragonal. Como consecuencia, los ácidos organoborónicos pueden transferir el grupo orgánico a un metal de transición mediante uno de los siguientes procesos:

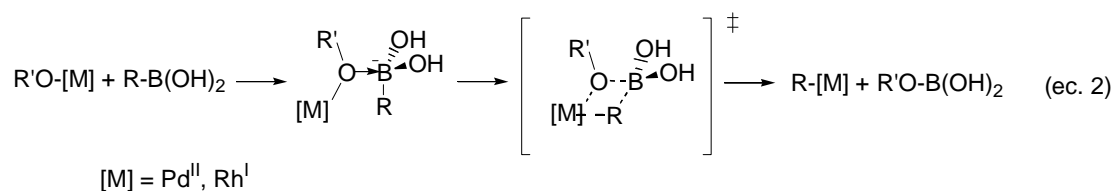
- A.** Transmetalación con halogenuros de metales de transición ($X-[M]$), en presencia de una base (ec. 1, $[M]$ = metal de transición + ligandos, M' = metal principal, X = halógeno, $Y = HO^-, RO^-, F^-$):



La coordinación del boro con una base con carga formal negativa aumenta la nucleofilia del resto orgánico, lo que facilita el intercambio entre $X-[M]$ y el ácido organoborónico, dando lugar al producto de transmetalación. La eficacia del procedimiento resulta función de la fortaleza de la base, la afinidad de los contracciones de la base (M') por los iones halogenuro (X), y la solubilidad de la especie XM' en el medio de reacción.

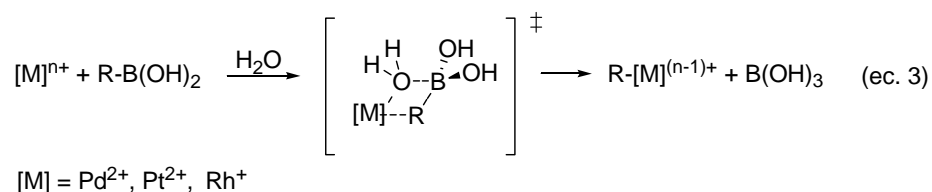
- B.** Transmetalación con complejos de tipo $R'O-[M]$ (ec. 2, $OR = OAc, OMe, OH$, $[M]$ = metal de transición + ligandos):

²³ Yamamoto, Y.; Nishikata, T.; Miyaura, N. *Pure. Appl. Chem.* **2008**, 80, 807.



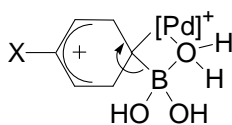
Debido a la elevada oxofilia de los ácidos borónicos y de la basicidad del átomo de oxígeno en los complejos $R'O-[M]$, la transmetalación puede producirse sin la asistencia de una base, por lo que la reacción tiene lugar en condiciones neutras. No obstante, se ha observado que las bases ejercen un marcado efecto, acelerando en gran medida el proceso, que transcurriría siguiendo un curso similar al recogido en la ecuación 1.

- C. Transmetalación con complejos catiónicos de tipo $[M]^{n+}$ (ec. 3, $[M]$ = metal de transición + ligandos):



La mayor electrofilia de las especies $[M]^{n+}$ facilita el proceso de transmetalación directa, que puede tener lugar en condiciones neutras.

Con respecto al resto carbonado que se transfiere, existen relativamente pocos estudios mecanísticos y cinéticos. Para el caso particular de la transmetalación de ácidos arilborónicos, se han observado valores negativos de la constante de Hammet ρ , compatibles con un mecanismo de tipo sustitución electrófila aromática, favorecido para sustituyentes donadores de electrones (Esquema 12).



Esquema 12

1.2.2. Reacciones de adición conjugada catalizadas por especies de Rh^I y Pd^{II}

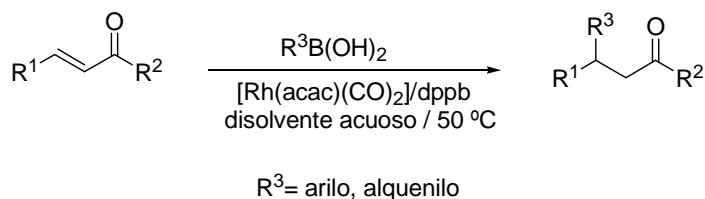
El empleo de catalizadores de Rh^I permite llevar a cabo la adición conjugada de compuestos aril y alquénilmetalícos a alquenos electrodeficientes.²⁴ Esta alternativa presenta la ventaja de no requerir temperaturas de reacción tan bajas como las empleadas en las reacciones catalizadas por otros metales, ni tampoco el empleo de disolventes anhidros, incluso permitiendo en muchos casos el uso de agua como codisolvente o disolvente, con las consiguientes ventajas desde el punto de vista medioambiental. Adicionalmente, los sustratos solubles en agua, como los carbohidratos, se pueden usar directamente, sin derivatización, y bajo estas condiciones, también resulta posible evitar la protección de grupos funcionales como hidroxilo y amino.²⁵ Además de su importancia a la hora de evitar etapas de protección y desprotección, la presencia de dichos grupos permite disponer de un medio para el control de la estereoquímica en la etapa de adición, ya sea mediante quelación con el metal (adición *sin*) o mediante impedimento estérico a la aproximación del nucleófilo (adición *anti*). Por tanto, desde el punto de vista sintético, la reacción permite acoplar reactivos comunes de maneras hasta ahora difíciles de llevar a cabo con catálisis por otros metales de transición.

En 1997 Hayashi y Miyaura²⁶ observaron por primera vez que los complejos de Rh^I catalizaban la adición 1,4 de ácidos aril y alquénilborónicos a enonas con elevado rendimiento. Utilizando el complejo [Rh(acac)(CO)₂] como fuente de Rh^I, se examinaron una amplia variedad de ligandos. Los mejores resultados se obtuvieron con aquellos ligandos bisfosfino que formaban mayor ángulo P-Rh-P. Además, para alcanzar un rendimiento elevado, fue necesaria la presencia de agua. Asimismo, se estudió la influencia de distintas bases en la velocidad de la reacción (Esquema 13).

²⁴ Revisiones: (a) Hayashi, T. *Synlett* **2001**, 879. (b) Fagnou, K.; Lautens, M. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 169. (c) Hayashi, T.; Yamasaki, K. *Chem. Rev.* **2003**, *103*, 2829. (d) Hayashi, T. *Pure Appl. Chem.* **2004**, *76*, 465. (e) Hayashi, T. *Bull. Chem. Soc. Jpn.* **2004**, *77*, 13. (f) Yoshida, K.; Hayashi, T. *Modern Rhodium-Catalyzed Organic Reactions*; Evans, P. A., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, **2005**; Capítulo 3, p 55. (g) Edwards, H. J.; Hargrave, J. D.; Penrose, S. D.; Frost, C. G. *Chem. Soc. Rev.* **2010**, *39*, 2093.

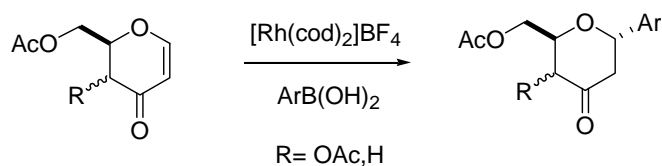
²⁵ Véase la referencia 24 y adicionalmente: (a) De la Herrán, G.; Mba, M.; Murcia, C.; Plumet, J.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2005**, *7*, 1669. (b) Segura, A.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 3667. (c) De la Herrán, G.; Segura, A.; Csáký, A. G. *Org. Lett.* **2007**, *9*, 961.

²⁶ Primera cita: Sakai, M.; Hayashi, H.; Miyaura, N. *Organometallics* **1997**, *16*, 4229.



Esquema 13

Desde entonces, el método ha cobrado un interés creciente, habiéndose convertido en uno de los más generales para la adición conjugada de restos arílicos y alquenílicos a alquenos electrodeficientes, especialmente útil en su versión asimétrica, con empleo de una amplia variedad ligandos quirales para las especies de Rh^I , entre las cuales destaca el empleo de BINAP²⁷ y sus derivados, amidofosfinas,²⁸ o biciclodienos quirales.²⁹ Los sucesivos avances de este método de síntesis se encuentran recogidos en varios artículos de revisión.²⁴ Sin embargo, los aspectos relacionados con la estereoquímica relativa, inducida por el propio sustrato objeto de la adición conjugada, han sido considerados en la bibliografía con mucha menor extensión.³⁰ Así por ejemplo, Maddaford *et al.* desarrollaron un método para la formación de C-glicósidos, empleando la adición conjugada de ácidos arilborónicos catalizada por $[Rh(cod)_2]BF_4$ a enonas derivadas de glicoles. La reacción es estereoselectiva para el anómero α , dependiente de la naturaleza del catalizador de Rh^I , y el sustituyente R mantiene su estereoquímica inicial (Esquema 14).



Esquema 14

²⁷ Takaya, Y.; Ogasawara, M.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 5579.

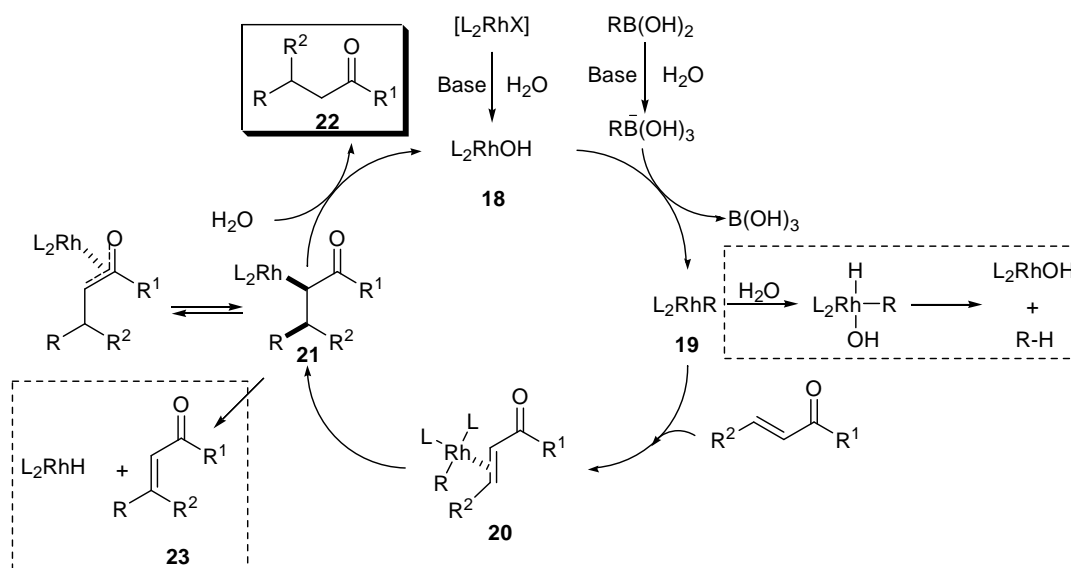
²⁸ Kuriyama, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron Lett.* **2001**, *42*, 921.

²⁹ Artículo de revisión: Shintani, R.; Hayashi, T. *Aldrichim. Acta* **2009**, *42*, 31.

³⁰ Véase refs. 24f, 25a, b. Véase adicionalmente: Ramnauth, J.; Poulin, O.; Bratovanov, S. S.; Rakhit, S.; Maddaford, S. P. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 2571.

Adicionalmente, además de grupos carbonilo, se ha ampliado el conjunto de alquenos electrodeficientes útiles como sustratos bajo las citadas condiciones de reacción, entre los cuales cabe destacar el empleo de fosfonatos, nitrocompuestos, y algunos alquenos heteroaromáticos.²⁴ En la actualidad, la reacción presenta como mayor dificultad la sensibilidad a los factores estéricos, resultando difícil para sustratos en los que el enlace C=C se encuentra trisustituído.³¹

El ciclo catalítico general para la reacción de adición conjugada catalizada por especies de Rh^I de ácidos organoborónicos a compuestos α,β -insaturados se encuentra recogido en el Esquema 15.



Esquema 15

Existe una amplia variedad de compuestos de Rh^I susceptibles de participar como precatalizadores en dicho ciclo catalítico, entre las cuales destacan especies neutras como $[(cod)RhCl]_2$, $[Rh(acac)(C_2H_4)_2]$, $[Rh(OH)(cod)]_2$, $[Rh(acac)(CO)_2]$ o $[Rh(nbd)Cl]_2$ y especies catiónicas como $[Rh(cod)_2]BF_4$, en cuyo caso la transmetalación puede tener lugar directamente sin intervención de la especie $HO-[Rh^I]$ o $[Rh(cod)(CH_3CN)_2]BF_4$.

³¹ (a) Huang, T.; Venkatrman, S.; Meng, Y.; Kort, D.; Li, C. J. *Pure Appl. Chem.* **2001**, 73, 1315. (b) Gendrineau, T.; Genet, J. -P.; Darses, S. *Org. Lett.* **2010**, 12, 308.

En primer lugar, en presencia de agua, la especie de Rh^I precursora $[L_2RhX]$ se transforma en L_2RhOH **18**, la cual transmetalala con el ácido organoborónico para dar lugar al complejo $R-Rh^I$ **19**. Dicha transmetalación se encuentra favorecida termodinámicamente debido a la formación de $B(OH)_3$, y resulta más rápida en presencia de una base.^{32, 33} La especie **19** puede evolucionar de dos maneras: Por una parte, mediante la coordinación con el enlace $C=C$ del alqueno. Este proceso se ve favorecido por la presencia de grupos atractores de electrones en la olefina que hacen el alqueno más electrófilo, ya que las especies de Rh^I son ricas en electrones, y se ve desfavorecido en aquellos casos donde el alqueno presente alto impedimento estérico. A continuación se produce la inserción regioselectiva del alqueno en el enlace $C-Rh$. Esta carborrodación genera el nuevo enlace $C-C$ y el complejo oxa- π -alílico **21**. La protonólisis de dicho intermedio **21** libera el producto de adición conjugada **22** y regenera la especie catalíticamente activa Rh^I-OH **18**.

Un segundo modo de evolución de la especie **19**, no productivo, consiste en la protonólisis del enlace $R-Rh^I$. Esta puede transcurrir *vía* coordinación del agua al rodio y protonación del enlace $C-Rh$, más sensible a la protonólisis que el ácido borónico del que deriva; o bien mediante adición oxidativa de H_2O , con formación de un compuesto de Rh^{III} , el cual, mediante una posterior eliminación reductiva, conduce a la formación del compuesto $R-H$. Cabe destacar que esta reacción competitiva no deseada, además de por la presencia de agua en el medio de reacción, puede tener lugar con los propios grupos $B(OH)_2$ de los compuestos organoborónicos. Adicionalmente, el agua puede provocar la protodeborilación de la especie $R^3B(OH)_2$. Como ambos procesos actúan en detrimento de la adición conjugada, en numerosas ocasiones, este tipo de reacciones requieren el empleo de un exceso de $R^3B(OH)_2$ (1.5 - 3.0 equiv) con respecto del alqueno electrodeficiente. En particular, los ácidos arilborónicos con sustituyentes electroaceptores o con impedimento estérico en posición *orto* resultan especialmente vulnerables al medio acuoso.

En algunos casos, la reacción de adición conjugada de ácidos organoborónicos se puede ver complicada con la formación de enlaces $C=C$ (reacción de Mizoroki-

³² (a) Itooka, R.; Iguchi, Y.; Miyaura, N. *J. Org. Chem.* **2003**, 68, 6000. (b) Grushin, V. V.; Kuznetsov, V. F.; Bensimon, C.; Alper, H. *Organometallics* **1995**, 14, 3927. (c) Uson, R.; Oro, L. A.; Cabeza, J. A. *Inorg. Synth.* **1985**, 23, 129.

³³ Corey, E. J.; Lalic, G. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4894.

Heck).³⁴ De este modo, una reacción de β -eliminación a partir del intermedio **21** puede dar lugar a la formación del producto Heck **23** y especies Rh-H que regeneran la especie catalíticamente activa mediante dismutación con agua o bien mediante hidrometalación del compuesto carbonílico insaturado de partida, con formación de un nuevo intermedio tipo oxa- π -alil-Rh^I. Estudios particulares llevados a cabo para reacciones de adición conjugada catalizadas por Rh^I en suspensión acuosa han puesto de manifiesto que los factores estéricos en torno al metal son los determinantes a la hora de hacer que la β -eliminación sea más rápida que la protonación.

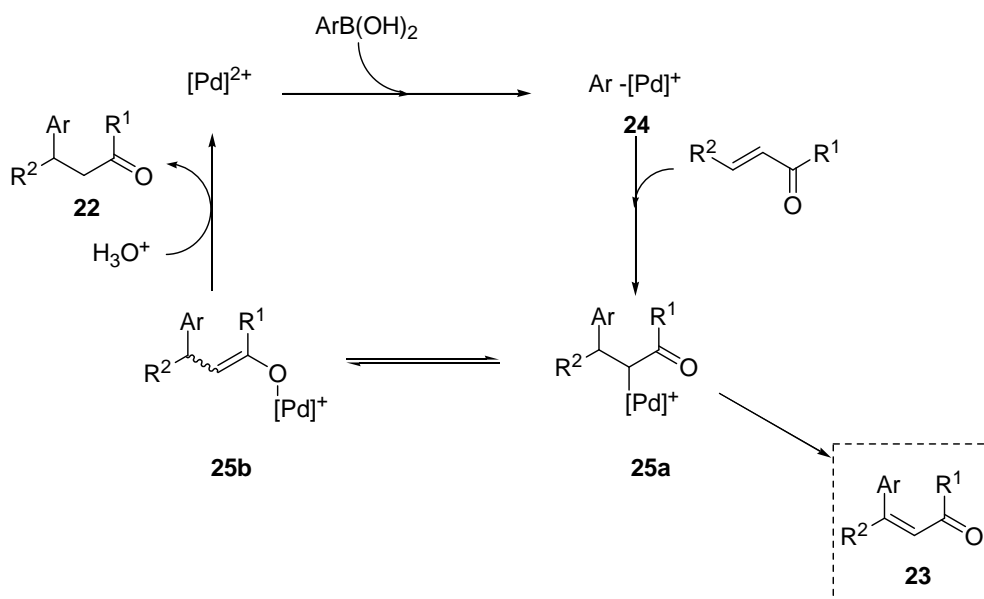
Sin embargo, el precio del rodio ha sufrido un elevado incremento en los últimos tiempos, haciendo que el método haya perdido parte de su atractivo, en especial desde el punto de vista industrial. Por ello, en época más reciente, se están desarrollando procedimientos prácticos que permiten la transmetalación de ácidos organoborónicos a compuestos dicatiónicos de Pd^{II},^{35,36} también útiles en reacciones de adición conjugada.

De manera general, estas reacciones transcurren a través de un mecanismo (Esquema 16) similar al propuesto para las reacciones catalizadas por especies de Rh^I, si bien cabe destacar, como diferencia significativa, que la adición conjugada a ésteres α,β -insaturados suele transcurrir con bajos rendimientos debido al predominio de la reacción de Heck en este tipo de sustratos.

³⁴ (a) Mori, A.; Danda, Y.; Fujii, T.; Hirabayashi, K.; Osakada, K. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 10774. (b) Lautens, M.; Cuso, J.; Grover, H. *Synthesis* **2004**, 2006. (c) Kurahashi, T.; Shinokubo, H. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 6336. (d) Zou, G.; Wang, Z.; Zhu, W.; Tang, J. *Chem. Commun.* **2003**, 2438.

³⁵ (a) Cho, C. S.; Motofusa, S.; Ohe, K.; Uemura, S.; Shim, S. C. *J. Org. Chem.* **1995**, *60*, 883 (observaciones iniciales). (b) Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2003**, *42*, 2768.

³⁶ Artículos de revisión: (a) Yamamoto, Y.; Nishikata, T.; Miyaura, N. *J. Synth. Org. Chem. Jpn.* **2006**, *64*, 1112. (b) Gutnov, A. *Eur. J. Org. Chem.* **2008**, 4547. (c) Miyaura, N. *Synlett* **2009**, 2039.



Esquema 16

En el caso de las reacciones catalizadas por especies dicatiónicas de Pd^{II} se pueden emplear directamente complejos de tipo $(Pd^{2+})(X)_2$ como, por ejemplo, $Pd(OTf)_2$,³⁷ que en el medio acuoso de la reacción y en presencia de bisfosfinas se transforman en compuestos de tipo $L_2(Pd^{2+})(OH_2)_2$. Alternativamente, las especies dicatiónicas de Pd^{II} se pueden generar *in situ* a partir de precursores de Pd^{II} no catiónicos. Así por ejemplo, la reacción de $Pd(acac)_2$ con $Cu(BF_4)_2$ en presencia de una bisfosfina en medio acuoso proporciona las especies de tipo $L_2(Pd^{2+})(OH_2)_2$ requeridas para el ciclo catalítico.³⁸

Así (Esquema 16), el complejo inicial de Pd^{2+} transmetaliza con $ArB(OH)_2$ para generar un complejo $Ar-[Pd]^+$ (24). La complejación del mismo con el enlace $C=C$ del alqueno electrodeficiente, seguida de una etapa clave de inserción, daría como resultado la formación de un complejo oxa- π -alilmetálico (25). La hidrólisis de 25 conduciría a la formación del producto de adición conjugada y la regeneración de la especie catalíticamente activa.

³⁷ Véase por ejemplo: Gini, F.; Hessen, B.; Minnaard, A. J. *Org. Lett.* **2005**, 7, 5309.

³⁸ Véase por ejemplo: Nishikata, T.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Organometallics* **2004**, 23, 4317.

A diferencia de rodio, donde predomina la coordinación al oxígeno (**25b**),³⁹ las especies de paladio muestran preferencia por la coordinación al carbono (**25a**), existiendo en disolución un equilibrio entre las dos formas (**25b** \rightleftharpoons **25a**).⁴⁰ Esta última tiene más tendencia a conducir a la formación de un enlace C=C mediante un proceso de β -eliminación (reacción de Heck). A este respecto, el empleo de complejos dicatiónicos de Pd^{II} resulta ventajoso frente a los complejos de paladio neutros, ya que los correspondientes intermedios **25a**, con enlace C-[Pd]⁺, son más susceptibles de protonólisis.⁴¹ El aumento de velocidad en esta etapa es crucial para la obtención de productos de adición conjugada en detrimento de la reacción de Heck.

Además de los ácidos organoborónicos, otras especies de boro, en ocasiones más accesibles, pueden participar en ciclos catalíticos similares. Así, se pueden emplear ésteres borónicos o boroxinas.²⁴ No obstante, en muchos casos, este tipo de compuestos se hidroliza en el medio de reacción a los correspondientes ácidos borónicos, especialmente en medios acuosos básicos. En particular, los organotrifluoroboratos han cobrado un interés creciente en los últimos tiempos como sustitutos de los ácidos borónicos,⁴² a consecuencia de su mayor nucleofilia y estabilidad, además de por su facilidad de preparación.

Además de los compuestos de boro, otros compuestos organometálicos, como por ejemplo los derivados de zinc, silicio, estaño, titanio, zirconio, indio, o bismuto, son susceptibles de transmetalación a rodio y paladio, por lo que también han mostrado utilidad en reacciones de adición conjugada mediante un mecanismo referible al descrito para los ácidos organoborónicos.⁴³

³⁹ Sough, G. A.; Bergmann, R. G.; Heathcock, C. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1989**, *111*, 938.

⁴⁰ Culkin, D. A.; Hartwig, J. F. *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 5816.

⁴¹ Albéniz, C. A.; Catalina, M. M.; Espinet, P.; Redón, R. *Organometallics* **1999**, *18*, 5571.

⁴² Artículos de revisión: (a) Darses, S.; Genet, J.-P. *Eur. J. Org. Chem.* **2003**, 4313. (b) Molander, G. A.; Figueroa, R. *Aldrichim. Acta* **2005**, *38*, 49. (c) Stefani, H. A.; Cella, R.; Vieira, A. S. *Tetrahedron* **2007**, *63*, 3623. (d) Darses, S.; Genet, J.-P. *Chem. Rev.* **2008**, *108*, 288.

⁴³ Hargrave, J. D.; Allen, J. C.; Frost, C. G. *Chem. Asian J.* **2010**, *5*, 386.

2. *RESUMEN*

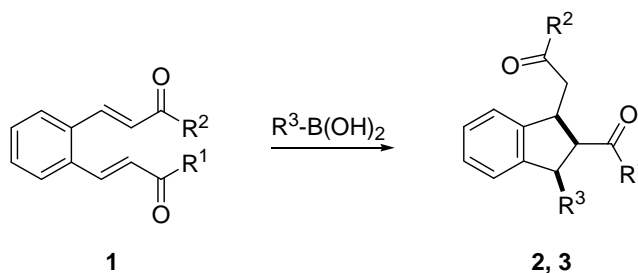
En la presente Tesis Doctoral se han abordado distintos aspectos de las reacciones de adición conjugada con especial atención a la regio y estereoquímica de los diferentes procesos. Los resultados obtenidos han sido agrupados en tres capítulos:

- **Capítulo I:** Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones *tándem* adición conjugada - Michael intramolecular.
- **Capítulo II:** Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas.
- **Capítulo III:** Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas.

En la mayoría de los casos, se han llevado a cabo nuevos procesos de formación de enlaces C-C mediante adición de ácidos borónicos a compuestos α,β -insaturados catalizada por especies de Rh^I y compuestos dicatiónicos de Pd^{II} . Estos métodos presentan numerosas ventajas tanto desde el punto de vista sintético como medioambiental, entre las que destacan la baja toxicidad de los reactivos, el empleo de cantidades catalíticas del metal de transición, la compatibilidad de las reacciones con grupos OH libres o la presencia de agua como codisolvente en las mismas.

El primer capítulo se ha dedicado al estudio de procesos *tándem*. Las reacciones *tándem* son una estrategia muy atractiva en síntesis de moléculas elaboradas, ya que permiten construir estructuras complejas de manera rápida y eficaz, a partir de compuestos de partida fáciles de obtener. Adicionalmente, este tipo de transformaciones permite la creación de dos o más centros estereogénicos en una sola etapa, sin necesidad de aislar los intermedios. Este aumento en la eficiencia favorece la viabilidad económica y ecológica de este tipo de procesos al consumirse menos reactivos y no ser necesaria la purificación de tantos productos.

En particular, se ha estudiado la reacción *tándem* adición conjugada - Michael intramolecular de ácidos borónicos a las cetonas **1** (R^1 , R^2 = alquilo, arilo), con formación regio y estereoselectiva de los indanos **2** y **3** (Esquema 1).



Esquema 1

Inicialmente, dichos estudios se centraron en el uso de catalizadores de Rh^{I} empleando como medio de reacción disolventes orgánicos en presencia de agua (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 217). Adicionalmente, se ha llevado a cabo una optimización del método de síntesis (*Synthesis* **2009**, 860), así como estudios adicionales de la extensión del procedimiento al empleo de catalizadores dicatiónicos de Pd^{II} y al empleo de ésteres α,β -insaturados como alquenos electrodeficientes.

Nuestros resultados han puesto de manifiesto un elevado control de la diastereoselectividad y de la regioselectividad. Así, se observó que la diastereoselectividad de la reacción dependía de la sustitución de las cadenas laterales del sustrato **1** (R^1 y R^2), y de la sustitución en el ácido borónico (R^3), obteniéndose como compuestos mayoritarios los diastereómeros 1,2-*trans*-2,3-*trans*. Los resultados óptimos, tanto en rendimiento como en diastereoselectividad, se obtuvieron para el compuesto **1b** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$). Adicionalmente, fue posible controlar la regioselectividad en materiales de partida no simétricamente sustituidos (**1c**, $\text{R}^1 = \text{Me}$, $\text{R}^2 = \text{Ph}$).

La subestructura de δ -hidroxi- γ -butenolida se encuentra ampliamente distribuida en compuestos que presentan diversas actividades biológicas. El segundo capítulo de esta Memoria se ha dedicado a la síntesis estereoselectiva de nuevos análogos funcionalizados en posición C3 de la 7-oxamuricatacina (Esquema 2) mediante la adición de ácidos borónicos catalizada por especies de Rh^{I} a la lactona **10**, a su vez obtenida en dos etapas de reacción empleando el 2,3-di-*O*-isopropilidentreitol como material de partida (*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 466). El estudio se centró en la tolerancia de la presencia del grupo hidroxilo no protegido en los compuestos **10**, con objeto de minimizar etapas de protección y desprotección a lo largo de la secuencia sintética.



Adicionalmente, en el presente capítulo se ha llevado a cabo una revisión bibliográfica de las aplicaciones farmacológicas más relevantes y métodos de síntesis descritos para las muricatquinas (*Curr. Org. Chem.* **2010**, *14*, 15).

El último capítulo recoge dos tipos de transformaciones diferentes en 1,4-quinonas benzofusionadas, con particular atención a la funcionalización regioselectiva de materiales de partida **13** no simétricos (Esquema 3).



29

de regiocontrol, así como su eficacia para sustratos estéricamente impedidos y ácidos borónicos electrodeficientes.

Por otra parte, se decidió desarrollar un nuevo método de síntesis de 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados basado en la hidroacilación conjugada de 1,4-naftoquinonas catalizada por carbeno N-heterocíclico. Los 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados son intermedios útiles en síntesis orgánica y difíciles de preparar selectivamente por reacciones de acilación convencional. Esto sucede, sobre todo, cuando las moléculas orgánicas contienen otros grupos funcionales capaces de competir con la reacción de *O*-acilación, como por ejemplo grupos amino u otros grupos hidroxilo adicionales, en cuyo caso la reacción de esterificación tiende a producir mezclas de productos de mono y poliacilación.

Por ello, se ha estudiado la monoacilación de 1,4-naftoquinonas con aldehídos bajo catálisis de carbenos heterocíclicos (NHCs) (*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9573). El trabajo consistió en la optimización de las condiciones de reacción para la 1,4-naftoquinona y el isobutiraldehído considerando el efecto de varias sales de azolio comerciales como precatalizadores. Una vez seleccionado el catalizador adecuado se demostró la generalidad de la reacción para distintos tipos de aldehídos (aromáticos, alifáticos, alicíclicos e insaturados) así como en presencia de sustituyentes *peri* en el sistema quinónico. Además, al partir de 1,4-naftoquinonas no simétricas, se observó elevada regioselectividad en todos los casos. Dicho proceso tuvo lugar de acuerdo con un mecanismo de transferencia de hidruro - acilación electrofílica consecutiva.

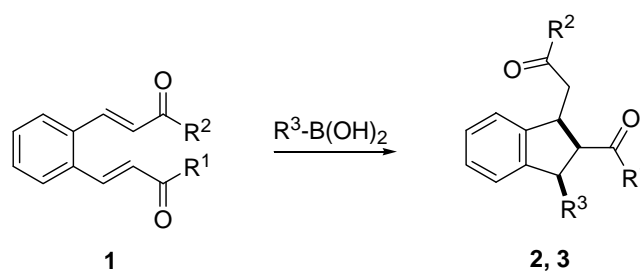
The present research work gathers different new aspects of the conjugate addition reactions of carbon nucleophiles with especial consideration of the regio- and stereochemical aspects of the different processes. The results have been grouped in three chapters:

- **Chapter I:** Stereoselective synthesis of indanes by conjugate addition - intramolecular Michael tandem reactions.
- **Chapter II:** Stereoselective conjugate addition of boronic acids to unprotected δ -hydroxy- γ -butenolides.
- **Chapter III:** Regioselective functionalization of benzofused 1,4-quinones.

In most cases we have carried out new C-C bond forming processes by the addition of boronic acids to α,β -unsaturated compounds under Rh^{I} or dicationic Pd^{II} catalysis. This method presents numerous advantages from a synthetic and medioambiental standpoint, as for example the low toxicity of reagents, the use of catalytic amounts of the transition metal complexes and the compatibility of the reactions with free OH groups in the presence of water as cosolvent.

The first chapter has been devoted to the study of tandem processes. Tandem transformations constitute a highly attractive strategy in the synthesis of elaborated compounds, as they permit the building of structurally complex molecules in a quick and efficient fashion from easily obtainable starting materials. Additionally, these type of reactions permit the creation of two or more stereogenic centers in a single step without the need of isolating intermediates. This increase in efficiency favors the economical and ecological viability of these type of processes, as the use of reagents and purification steps is minimized.

In particular, in the first chapter we have focused in the study of the conjugate addition - intramolecular Michael tandem reaction of boronic acids with ketones **1** (R^1 , R^2 = alkyl, aryl), giving rise to the regio- and stereoselective formation of indanes **2** and **3** (Scheme 1).

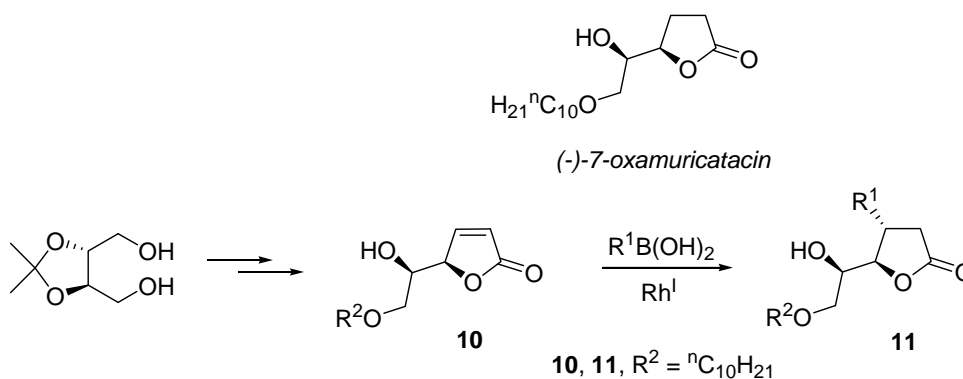


Scheme 1

Initially, these studies were centered in the use of Rh^I catalysts and organic solvents in the presence of water as reaction media (*Org. Lett.* **2008**, *10*, 217). In addition, we have carried out an optimization of the synthetic method (*Synthesis* **2009**, 860), as well as some additional studies concerning the extension of the procedure to dicationic Pd^{II} catalysts, and also the use of α,β -unsaturated esters as electrophilic alkenes.

Our results put forward a high control of the diastereoselectivity and the regioselectivity. Thus, we observed that the stereochemical bias was dependent of the substitution in the lateral chains of the substrate **1** (R¹ and R²) and the substitution in the boronic acid (R³), with predominant obtention of the 1,2-*trans*-2,3-*trans* diastereomers. Best results related to yield and diastereoselectivity were obtained for **1b** (R¹ = R² = Ph). In addition, it was possible to control the regioselectivity when using non-symmetrical starting materials (**1c**, R¹ = Me, R² = Ph).

The chiral δ -hydroxy- γ -butanolide moiety is amply distributed among compounds which show varied biological activities. The second chapter of this research work has been devoted to the stereoselective synthesis of new 7-oxamuricatacin analogues functionalized at C3 (Scheme 2) by means of the Rh^I-catalyzed conjugate addition of boronic acids to lactone **10**, in turn synthesized in two reaction steps using 2,3-di-*O*-isopropilidenethreitol as starting material (*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 466). The study was centered in the tolerance of the unprotected hydroxyl group in compounds **10**, with the aim of minimizing protection and deprotection steps along the synthetic route.



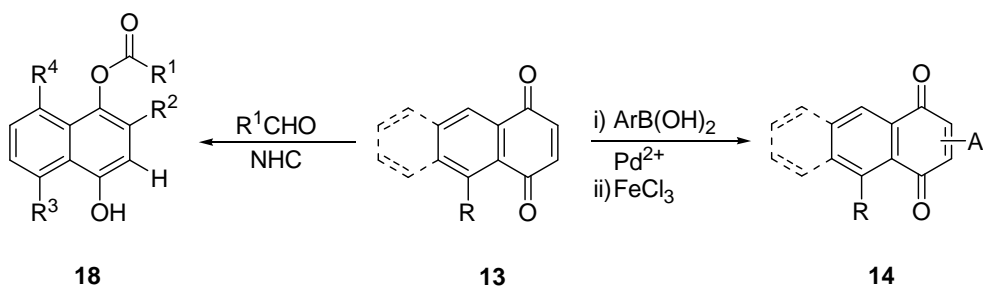
Scheme 2

Variations in the R^1 and R^2 substituents afforded in all cases the corresponding *trans* isomers as the major reaction products.

Additionally, in this chapter we have carried out a review of the more relevant pharmacological activities and synthetic methods reported for muricatacins (*Curr. Org. Chem.* **2010**, 14, 15).

The last chapter gathers two different types of transformations of benzofused 1,4-quinones paying particular attention to the regioselective functionalization of non symmetrical starting materials **13** (Scheme 3).

First, we considered the direct arylation of 1,4-naphthoquinones and 1,4-anthraquinones by the addition of boronic acids catalyzed by dicationic Pd^{II} complexes (*Org. Lett.* **2009**, 11, 4938). Our results put forward that the arylation reaction was tolerant of free OH groups in either coupling partner, permitted regiocontrol, and worked efficiently for sterically hindered substrates and for electron-poor boronic acids.



Scheme 3

Additionally, we decided to carry out the study of a new method for the synthesis of monoacylated 1,4-dihydroxynaphthalenes based in the conjugate hydroacylation of 1,4-naphthoquinones catalyzed by N-heterocyclic carbenes. Monoacylated 1,4-dihydroxynaphthalenes constitute useful intermediates in organic synthesis and are difficult to prepare selectively by conventional acylation reactions. This is the case, in particular, when the organic substrates contain other functional groups prone to compete with the pretended *O*-acylation reaction, such as amino groups or other additional hydroxyl groups, in which case the esterification reaction tends to produce mixtures of products of mono and polyacylation.

Therefore, we have studied the monoacylation of 1,4-naphthoquinones with aldehydes under catalysis of N-heterocyclic carbenes (NHCs) (*J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 9573). Our study consisted in the optimization of reaction conditions for 1,4-naphthoquinone and isobutyraldehyde carrying out a screening with various commercial azolium salts as precatalysts. Once the adequate catalyst was chosen, we demonstrated the generality of the reaction for other types of aldehydes (aromatics, aliphatics, alicyclics and unsaturated) as well as the presence of *peri* substituents in the quinonic system. Also, starting from non-symmetrical 1,4-naphthoquinones, we observed high regioselectivity in all cases. The process took place with high regioselectivity in agreement with consecutive hydride transfer - electrophilic acylation mechanism.

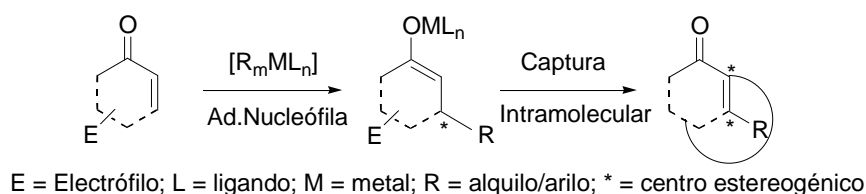
3. *CAPÍTULO I*

*Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones
tándem de adición conjugada – Michael intramolecular*

3.1. Introducción

Se entiende por proceso *tándem* o *reacción tándem* a una serie consecutiva de reacciones intramoleculares que tienen lugar a partir de un sustrato portador de varios grupos funcionales, los cuales actúan secuencialmente como reactivos en la formación sucesiva de varios nuevos enlaces. Las transformaciones *tándem* son una estrategia muy atractiva en síntesis de moléculas elaboradas, ya que permiten construir estructuras complejas de manera rápida y eficaz a partir de compuestos de partida fáciles de obtener.¹ Adicionalmente, este tipo de reacciones puede permitir la creación de dos o más centros estereogénicos en una sola etapa, sin necesidad de aislar los intermedios. Este aumento en la eficiencia favorece la viabilidad económica y ecológica de este tipo de procesos al consumirse menos reactivos y no ser necesaria la purificación de tantos productos intermedios.

En los últimos años se han desarrollado procesos *tándem* iniciados por adiciones conjugadas (Esquema 1).^{2,3} Estas pueden tener lugar bien mediante el empleo de catalizadores orgánicos, o bien mediante catálisis con complejos de metales de transición.



Esquema 1

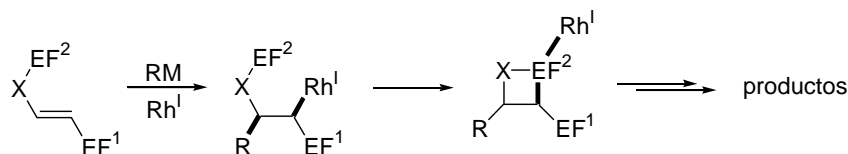
En particular, las reacciones *tándem* iniciadas mediante la adición conjugada catalizada por Rh^I de compuestos organoborónicos se han mostrado altamente eficaces

¹ (a) Ho, T.-L. *Tandem Organic Reactions*, New York, Wiley, **1992**. (b) Negishi, E.; Copéret, C.; Ma, S.; Liou, S. Y.; Liu, F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 365. (c) Tietze, L. F. *Chem. Rev.* **1996**, *96*, 115. (d) Grigg, R.; Sridharan, V. *J. Organomet. Chem.* **1999**, *576*, 65. (e) Montgomery, J. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2004**, *43*, 3890. (f) Wasilke, J.-C.; Obrey, S. J.; Baker, R. T.; Bazan, G. C. *Chem. Rev.* **2005**, *105*, 1001.

² Guo, H.-C.; Ma, J.-A. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2006**, *45*, 354.

³ Para métodos basados en organocatálisis, véase: (a) Tsogoeva, S. B. *Eur. J. Org. Chem.* **2007**, 1701. (b) Guillena, G.; Ramón, D. J.; Yus, M. *Tetrahedron Asymm.* **2007**, *18*, 693. (c) Alba, A. N.; Companyó, X.; Viciano, M.; Ríos, R. *Curr. Org. Chem.* **2009**, *13*, 1432.

para la formación de compuestos cíclicos y acíclicos.⁴ En dichos procesos (Esquema 2) se requiere la presencia en el sustrato de dos grupos funcionales (EF^1 y EF^2):



Esquema 2

- El primero de ellos (EF^1), susceptible de activar un alqueno de modo que se produzca selectivamente el proceso de adición conjugada intermolecular descrito en los párrafos precedentes con las especies $R-Rh^I$ generadas *in situ* a partir de compuestos RM y catalizadores de Rh^I .
- El segundo (EF^2), susceptible de reaccionar, mediante una carborrodación intramolecular, con el intermedio generado en la primera etapa. Además, dicho grupo funcional (EF^2) no debe reaccionar de manera intermolecular con la especie $R-Rh^I$ responsable de la primera etapa.

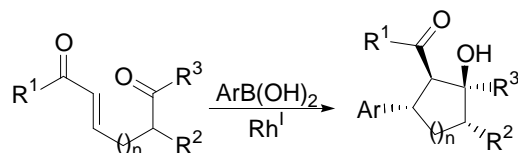
Por consiguiente, el éxito de dichos procesos tandem con formación de esqueletos cíclicos requiere una cuidada elección de los grupos funcionales EF^1 y EF^2 . En el caso de las reacciones que se inician mediante adición conjugada a compuestos carbonílicos α,β -insaturados ($EF^1 = COR'$), resulta de especial importancia evitar la protonación del complejo oxa- π -alil- Rh^I , intermedio resultante de la primera etapa, previamente a su reacción con el grupo funcional EF^2 .

Así por ejemplo,⁵ se ha observado que las cetonas α,β -insaturadas resultan más reactivas frente a los compuestos $R-Rh^I$ que las cetonas saturadas, como consecuencia de la coordinación del metal de transición con el enlace $C=C$. La adición de ácidos arilborónicos catalizada por especies de Rh^I a enonas conjugadas (EF^1) se produce selectivamente en presencia de un segundo grupo carbonilo no conjugado (EF^2) en la molécula (Esquema 3), y tiene como consecuencia la formación de un complejo oxa- π -

⁴ Artículos de revisión: (a) Miura, T.; Murakami, M. *Chem. Commun.* **2007**, 217. (b) Youn, S. W. *Eur. J. Org. Chem.* **2009**, 2597.

⁵ (a) D. F. Cauble, J. D. Gipson and M. J. Krische, *J. Am. Chem. Soc.* **2003**, 125, 1110. (b) B. M. Bocknack, L.-C. Wang and M. J. Krische, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, 101, 5421.

alil-Rh^I que reacciona mediante una condensación aldólica intramolecular con el segundo grupo carbonilo, dando lugar a un aldol cíclico. En dicha secuencia ha tenido lugar la formación de dos nuevos enlaces C-C, con generación de tres centros estereogénicos, obteniéndose control tanto de la estereoquímica relativa, como de la absoluta en el caso de emplear ligandos quirales para el metal de transición.



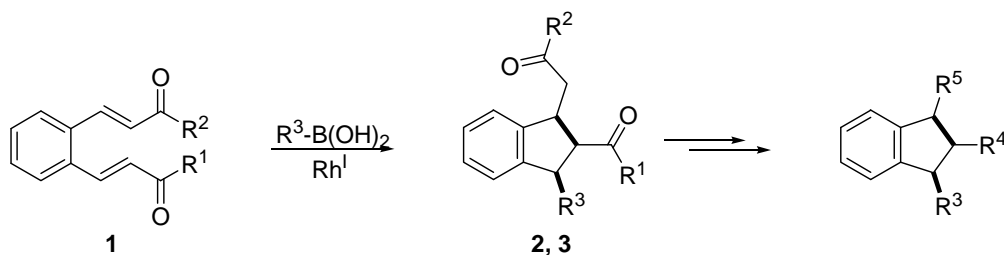
Esquema 3

Dada la potencialidad del método para la formación estereoselectiva de compuestos cíclicos, este tipo de procesos iniciados por adición conjugada ha sido ensayado para combinaciones de compuestos carbonílicos α,β -insaturados (EF¹) con otros grupos funcionales aceptores (EF²) distintos a aldehidos y cetonas, como son el grupo ciano, el grupo imino, cloruros de ácido, isocianatos o alquinos,⁴ dando lugar sistemas policíclicos altamente funcionalizados.

Sin embargo, la anulación mediante una secuencia tandem iniciada por la adición conjugada de ácidos borónicos seguida de una reacción de Michael intramolecular no había sido recogida en la bibliografía precedente.

3.2. Objetivos

El objeto del presente capítulo es el estudio de la reacción tandem adición conjugada - Michael intramolecular de ácidos aril- y alquenilborónicos a los compuestos **1**, catalizada por especies de Rh^I (Esquema 4), con formación estereoselectiva de los indanos **2** y **3**.



Esquema 4

Los compuestos **2** resultantes de la reacción, obtenidos regio y estereoselectivamente, resultarán útiles como precursores de los 1,2-dialquil-3-irilindanos;⁶ compuestos para los cuales se han descrito importantes aplicaciones farmacológicas,⁷ como actividad antifúngica,⁸ antibacteriana⁹ o antitumoral.¹⁰

Dicho estudio, recogido en *Org. Lett.* **2008**, *10*, 217, comprenderá las siguientes etapas:

- Optimización de las condiciones de la reacción necesarias para la reacción tandem (catalizador, disolvente, base, temperatura), con especial atención a la estereoselectividad del proceso.
- Influencia de la sustitución presente en las cadenas laterales R^1 y R^2 del sustrato.
- Influencia de la sustitución del ácido borónico $R^3B(OH)_2$.

A continuación, se ha puesto a punto dicho estudio a escala preparativa, incluyendo la posibilidad de reducir la cantidad de catalizador en algunos ejemplos seleccionados. Estos aspectos se recogen en *Synthesis* **2009**, 860.

⁶ (a) Nimmagadda, R.; McRae, C. *Tetrahedron Lett.* **2006**, *47*, 5755. (b) Al-Farhan, E.; Keehn, M.; Stevenson, R. *Synthesis* **1992**, 959. (c) Freudenberg, K.; Schuhmacher, G. *Chem. Ber.* **1954**, *87*, 1882.

⁷ (a) Alesso, E.; Torviso, R.; Moltrasio, G.; Aguirre, J. M.; Brunet, E. *Arkivoc* **2003**, 283. See for example: (b) Elliott, J. D.; Cousins, R. D.; Gao, A.; Leber, J. D.; Erhard, K. F.; Nambi, P.; Elshourbagy, N. A.; Kumar, C.; Lee, J. A.; Bean, J. W.; DeBrosse, C. W.; Eggleston, D. S.; Brooks, D. P.; Feuerstein, C.; Gleason, J. G.; Oeishoff, C. E.; Ohlstein, E. H. *J. Med. Chem.* **1994**, *37*, 1553. (c) Clark, W. M.; Tickner-Eldridge, A. M.; Huang, G. K.; Pridgen, L. N.; Olsen, M. A.; Mills, R.; Lantos, I.; Baine, N. H. *J. Am. Chem. Soc.* **1998**, *120*, 4550. (d) Clark, W. M. *Curr. Opinion Drug Disc. Devel.* **1999**, *2*, 565. (e) Song, Z. J.; Zhao, M.; Frey, L.; Li, J.; Tan, L.; Chen, C. Y.; Tschaen, D. M.; Tillyer, R.; Grabowski, E. J. J.; Volante, R.; Reider, P. J. *Org. Lett.* **2001**, *3*, 3357..

⁸ Saxena, B.P.; Koul, O.; Tikku, K.; Atal, C.K. *Nature* **1977**, *270*, 512.

⁹ Guanawardena, Y.A.G.P.; Sotheeswaran, S.; Sultanbawa, M.U.S.; Surendrakumar, S.; Blandon, P. *Phytochemistry* **1986**, *25*, 1498.

¹⁰ Nagle, G.D.; Zhou, Y.D.; Park, P.U.; Paul, V.J.; Rajbhandari, I.; Duncan, C.J.D.; Pasco, D.S. *J. Nat. Prod.* **2000**, *63*, 1431.

Finalmente, se han llevado a cabo una serie de *estudios adicionales* en los que se han considerado dos nuevos aspectos de las reacciones tandem con formación de indanos: por una parte, la catálisis con empleo de compuestos dicatiónicos de Pd^{II}; y por otra, el empleo de ésteres α,β -insaturados como alquenos electrodeficientes.

**3.3. Stereoselective Rh^I -Catalyzed Tandem Conjugate Addition
of Boronic Acids - Michael Cyclization**

Organic Letters, **2008**, *10*, 217-219

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ol702571c>

http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol702571c/suppl_file/ol702571c-file002.pdf

***3.4. Diastereoselective Synthesis of 1,2,3-Trisubstituted Indanes
via Rh^I-Catalyzed Tandem Conjugate Additions***

Synthesis **2009**, 860-863

<https://www.thieme-connect.com/ejournals/pdf/synthesis/doi/10.1055/s-0028-1083297.pdf>

3.5. Estudios adicionales

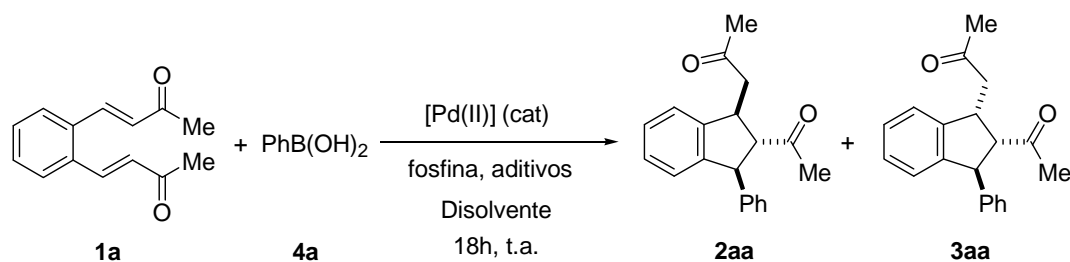
3.5.1. Reacciones tándem catalizadas por compuestos dicatiónicos de Pd^{II}

Se evaluó la posibilidad de llevar a cabo las reacciones tándem previamente desarrolladas empleando catalizadores de Rh^I con catálisis de complejos dicatiónicos de Pd^{II}, económicamente más asequibles que los anteriores. Si bien, como queda recogido en la *introducción general*, dicha catálisis permite las reacciones de adición conjugada de ácidos arilborónicos a compuestos carbonílicos α,β -insaturados, el proceso tandem de adición conjugada - Michael intramolecular empleando catalizadores dicatiónicos de Pd^{II} no ha sido considerado en la bibliografía precedente.

Los resultados obtenidos se muestran en la Tabla 1. Así, la reacción de **1a** con ácido fenilborónico (1.5 equiv) en presencia de 5 mol % de Pd(acac)₂, 5 mol % de dppben y 20 mol % de Cu(BF₄)₂·6H₂O en dioxano-H₂O (10:1) condujo a una mezcla 60:40 de los diastereómeros **2aa** y **3aa** respectivamente con un rendimiento global del 80% (Tabla 1, entrada 1).

Este resultado nos llevó a pensar en la posibilidad de invertir la proporción de diastereómeros para obtener **3aa** como producto mayoritario, variando las condiciones de reacción.

Para ello en primer lugar se modificaron distintos parámetros experimentales empleando como sistema catalítico el formado por Pd(acac)₂, Cu(BF₄)₂·6H₂O y un ligando bisfosfina: influencia de la naturaleza del disolvente (Tabla 1, entradas 2 - 4), presencia de base (Tabla 1, entrada 5), presencia de ácido (Tabla 1, entrada 6) y variación estructural de los ligandos bisfosfina (Tabla 1, entradas 7 - 9). Por último se ensayaron distintos catalizadores de paladio, generándose otros sistemas catalíticos (Tabla 1, entradas 10 - 12). En todos los casos se obtuvieron los productos tandem con buenos rendimientos, aunque la diastereoselectividad de las reacciones en ningún caso superó las obtenidas con Rh^I ni se consiguió invertir dicha diastereoselectividad totalmente a favor del compuesto **3aa**.

Tabla 1. Adiciones de PhB(OH)₂ a **1a** catalizadas por complejos de paladio^a

No.	Catalizador	Ligando	Cocatalizador	Disolvente	2aa:3aa (R%) ^b
1 ^c	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	60:40 (80)
2 ^c	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	DME:H ₂ O 10:1	50:50 (80)
3 ^c	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	EtOH:H ₂ O 10:1	48:52 (78)
4 ^c	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	EtOH	53:47 (82)
5 ^{c,d}	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	60:40 (79)
6 ^{c,e}	Pd(acac) ₂	dppben	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	51:49 (80)
7 ^c	Pd(acac) ₂	dppe	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	48:52 (78)
8 ^c	Pd(acac) ₂	dppp	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	46:54 (77)
9 ^c	Pd(acac) ₂	dppethy	Cu(BF ₄) ₂ ·6H ₂ O	Diox:H ₂ O 10:1	52:48 (78)
10 ^f	Pd(O ₂ CCF ₃)	dppben	---	THF:H ₂ O 10:1	63:37 (81)
11 ^{e,f}	Pd(O ₂ CCF ₃)	dppben	---	THF:H ₂ O 10:1	45:55 (80)
12 ^g	Pd(OAc) ₂	2,2'-bpy	---	CH ₃ NO ₂	62:38 (76)

^a En todos los casos la conversión del material de partida **1a** en los productos **2aa** y **3aa** fue total tras agitación durante 18h a t.a. ^b Rendimiento global y proporción determinada a partir del espectro de ¹H NMR (CDCl₃, 300 MHz) de los crudos de reacción tomando como referencia las señales correspondientes a H₁ (**2aa**, δ=4.41 ppm y **3aa**, δ=4.41 ppm). ^c Reacciones de adición de PhB(OH)₂ (1.5 equiv) llevadas a cabo en presencia de Pd(acac)₂ (5 mol %), Cu(BF₄)₂·6H₂O (20 mol %), el ligando (5 mol %) y el disolvente correspondiente. ^d La reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equiv de K₃PO₄. ^e La reacción se llevó a cabo en presencia de 1 equiv de HBF₄. ^f Tras agitar 10 min a t.a Pd(O₂CCF₃) (5 mol %), y dppben (5.5 mol %), se adicionó PhB(OH)₂ (3 equiv) y el sustrato **1a** en una mezcla THF:H₂O 10:1. ^g La reacción de adición de PhB(OH)₂ (1.7 equiv) se llevó a cabo en presencia de Pd(OAc)₂ (5 mol %) y 2,2'-bpy (20 mol %).

3.5.2. Reacciones tándem con empleo de ésteres

Las adiciones de ácidos borónicos catalizadas por compuestos de Rh^I habían permitido la síntesis estereoselectiva de indanos a partir de las cetonas **1a-c** mediante la secuencia de adición conjugada - Michael intramolecular (*cf.* apartados precedentes).

Sin embargo, la reacción del ácido fenilborónico (**4a**) con el éster **1d** (Esquema 5) empleando distintos catalizadores de Rh^I, bases, disolventes y temperaturas variadas, se tradujo en todos los casos ensayados en una mezcla compleja de productos de reacción, que no fue posible purificar ni caracterizar.

Por ello, se decidió intentar la síntesis de los productos tándem correspondientes (**2da** o **3da**) empleando catálisis de Pd^{II} (Esquema 5). Sin embargo, como consecuencia de la menor reactividad de los ésteres en comparación con cetonas, los distintos ensayos realizados empleando como precursores de los complejos dicatiónicos de Pd^{II} tanto el sistema Pd(acac)₂/Cu(BF₄)₂·6H₂O como Pd(O₂CCF₃)₂ y distintos ligandos bisfosfina, llevados a cabo en varios disolventes, se tradujeron en la recuperación del material de partida inalterado. Igual resultado se obtuvo cuando se partió del éster **1e** (R¹ = R² = OPh).

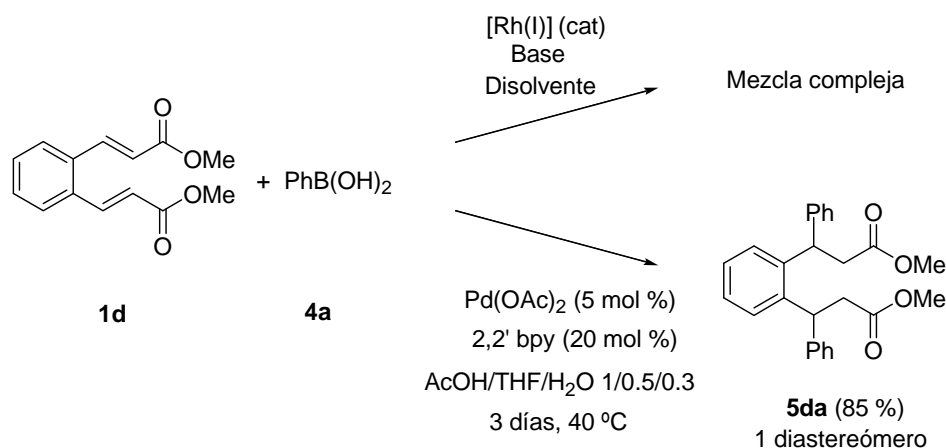
A este respecto, cabe destacar que si bien las especies dicatiónicas de Pd^{II} son útiles para llevar a cabo reacciones de adición conjugada de ácidos organoborónicos a aldehídos y cetonas α,β-insaturadas, por lo general no son eficaces en las adiciones a los correspondientes ésteres alquílicos. Este hecho se ha atribuido a una equilibración lenta entre los enolatos de paladio, intermedios con enlace C-Pd y con enlace O-Pd en el caso de ésteres,¹¹ lo cual conduce a un predominio de los productos tipo Heck. Sin embargo, en el caso particular de ésteres arílicos, en especial aquellos cuyo anillo aromático se muestra sustituido por grupos electroaceptores, los productos de adición conjugada resultan mayoritarios. Aun así, en nuestro caso no se observó ni adición conjugada ni adición de Heck del ácido fenilborónico empleando tanto los ésteres **1d** o **1e**.

No obstante, al adicionar 3 equiv de PhB(OH)₂ (**4a**) en presencia de Pd(OAc)₂ (5 mol %), 2,2' bpy (20 mol %) y una mezcla AcOH/THF/H₂O (1/0.5/0.3) durante 3 días a 40 °C,¹² se obtuvo el producto de doble adición **5da** como un único diastereómero¹³ (Esquema 5). Cuando se intentó reducir la cantidad de agua con el fin de favorecer la ciclación, se observó la presencia de material de partida **1d** sin transformar, además de **5da**.

¹¹ Nishikata, T.; Kiyomura, S.; Yamamoto, Y.; Miyaura, N. *Synlett* **2008**, 2487.

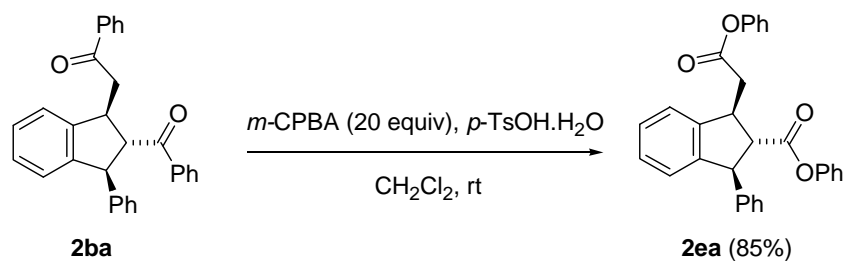
¹² Lu, X.; Lin, S. *J. Org. Chem.* **2005**, 70, 9651.

¹³ Estereoquímica relativa no determinada.



Esquema 5

Por tanto, para sintetizar indanos sustituidos con ésteres en las cadenas laterales, se recurrió a la reacción de Baeyer - Villiger de los productos de ciclación **2b** ($R^1 = R^2 = Ph$) obtenidos a partir de la cetona **1b** (Esquema 6).¹⁴

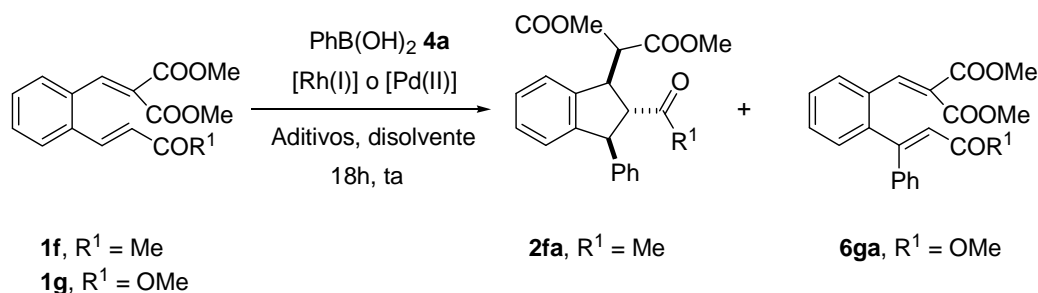


Esquema 6

Con objeto de valorar el efecto de la presencia simultánea de dos grupos electroaceptores, se sintetizaron los compuestos **1f** y **1g**, y se evaluó sobre ellos el curso de la reacción tandem adición conjugada - Michael intramolecular. Los ensayos llevados a cabo se encuentran recogidos en Tabla 2.

¹⁴ Matsuda, T.; Shigeno, M.; Makino, M.; Murakami, M. *Org. Lett.* **2006**, 8, 3379.

Tabla 2. Reacciones de adición de PhB(OH)_2 (1.5 equiv) a los compuestos **1f** y **1g** catalizadas por Rh^{I} o Pd^{II}



No	Sustrato	Catalizador	Aditivos	Producto (%)
1 ^a	1f ($\text{R}^1 = \text{Me}$)	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	NEt_3	2fa ^c (81)
2 ^a	1f ($\text{R}^1 = \text{Me}$)	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	$\text{Ba(OH)}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	2fa ^c (84)
3 ^b	1f ($\text{R}^1 = \text{Me}$)	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppben	2fa ^c (85)
4 ^a	1g ($\text{R}^1 = \text{OMe}$)	$[\text{Rh}(\text{cod})\text{Cl}]_2$	NEt_3	1g + Mezcla compleja
5 ^a	1g ($\text{R}^1 = \text{OMe}$)	$[\text{Rh}(\text{cod})_2]\text{BF}_4$	$\text{Ba(OH)}_2\cdot\text{H}_2\text{O}$	1g + mezcla compleja
6 ^b	1g ($\text{R}^1 = \text{OMe}$)	$\text{Pd}(\text{acac})_2$	dppben	1g + mezcla compleja
7 ^d	1g ($\text{R}^1 = \text{OMe}$)	$\text{Pd}(\text{OAc})_2$	2,2'-bpy	6ga (69)

^a Reacciones llevadas a cabo en presencia del catalizador de Rh^{I} correspondiente (5 mol %) y 1 equiv de base, agitándose 18 h a ta en dioxano- H_2O 10:1. ^b Reacciones llevadas a cabo en presencia de $\text{Pd}(\text{acac})_2$ (5 mol %), dppben (5 mol %) y $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2\cdot 6\text{H}_2\text{O}$ (20 mol %) en dioxano- H_2O 10:1 como disolvente, 18 h a ta. ^c Sólo se observó un diastereómero en los espectros de ^1H NMR (CDCl_3 , 200 MHz) de los crudos de reacción. ^d La reacción de adición de PhB(OH)_2 (3 equiv) en presencia de $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ (5 mol %), 2,2'-bpy (20 mol %) se agitó durante tres días a 40 °C en una mezcla $\text{AcOH}/\text{THF}/\text{H}_2\text{O}$ (1/0.5/0.3).

Al hacer reaccionar el compuesto **1f** ($\text{R}^1 = \text{Me}$) tanto con catálisis de Rh^{I} como de Pd^{II} , se obtuvo el producto de adición conjugada - Michael intramolecular **2fa** como único diastereómero (Tabla 2, entradas 1 - 3). Estos resultados ponen de manifiesto el predominio de los efectos estéricos frente a los electrónicos en la consecución de los productos tandem, ya que la adición inicial de la especie Ph-M , generada mediante transmetalación del ácido borónico precursor, no tuvo lugar sobre la cadena alquénica con mayor carácter electrodeficiente, sino sobre la menos impedida estéricamente.

Por el contrario, al llevar a cabo estos mismos ensayos con **1g** ($R^1 = \text{OMe}$), se obtuvo de nuevo una mezcla compleja de productos además de **1g** sin reaccionar (Tabla 2, entradas 4 - 6). Cuando se adicionó PhB(OH)_2 (**4a**) en presencia de Pd(OAc)_2 (5 mol %), 2,2'-bpy (20 mol %), y como disolvente una mezcla $\text{AcOH/THF/H}_2\text{O}$ (1/0.5/0.3) durante 3 días a 40 °C (Tabla 2, entrada 7) se obtuvo con un 69% de rendimiento el producto Heck **6ga**, con adición inidical del fenilo sobre la cadena lateral menos impedida (monoéster).

Por tanto, en su conjunto, la secuencia tandem descrita en la presente Memoria puede conducir a la síntesis regio y estereoselectiva de 1,2-dialquil-3-arilindanos, a partir de 1,2-dialdehídos aromáticos.

3.5.3. Parte experimental

Métodos generales

Los ácidos borónicos utilizados fueron comerciales y se usaron sin mayor purificación, al igual que los distintos catalizadores de Rh^{I} y Pd^{II} . Los disolventes empleados como dioxano, tolueno o THF, no necesitaron ser destilados en el momento de su uso. Se utilizó como codisolvente agua desionizada.

La purificación de los crudos de reacción se llevó a cabo por cromatografía en columna, empleandose gel de sílice Merk 230-400 mesh y como eluyente el indicado en cada caso. Para la cromatografía en capa fina se utilizó gel de sílice Kieselgel 60F-254, y los productos fueron detectados mediante irradiación UV (254 nm), y con disolución de vainillina o de KMnO_4 .

Los espectros de resonancia magnética nuclear de protón (^1H -RMN) y de carbono (^{13}C -RMN) se registraron en un aparato Bruker Avance-DPX-300 (300 MHz). En todos los casos se empleó CDCl_3 como disolvente y tetrametilsilano o el propio disolvente deuterado como referencia interna.

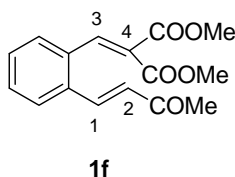
Con objeto de asignar las señales de ^1H y ^{13}C -RMN se realizaron experimentos DEPT-135, COSY-45, HMQC and HMBC. Para mayor claridad en la asignación, se ha establecido una numeración arbitraria de los átomos de hidrógeno, la cual se especifica en cada caso. Los desplazamientos químicos (δ) se expresan en partes por millón (ppm).

Para indicar la multiplicidad de las señales se emplean las siguientes abreviaturas: s, singlete; d, duplete; t, triplete; q, cuádruplete; m, multiplete; dd, doblete de dobletes. Los puntos de fusión están sin corregir y se midieron en un aparato Gallenkamp. Los espectros de IR se obtuvieron en un aparato Perkin-Elmer en disolución de CH₂Cl₂. Los análisis elementales se hicieron en un aparato Perkin-Elmer 2400 CHN en la Universidad Complutense de Madrid.

Síntesis y caracterización de los nuevos productos de partida

(*E*)-2-[2-(3-oxobutenil)benciliden]malonato de dimetilo, **1f** [1f]

Sobre una disolución de 2-(2-formilbenciliden) malonato de dimetilo¹⁵ (6.2 g., 15.10 mmol) en THF anhidro (25 mL), se añadió 1-trifenilfosforaniliden-2-propanona (6.2 g, 19.6 mmol) y la mezcla de reacción se calentó a reflujo durante 18 h. Tras enfriar, se eliminó el disolvente a presión reducida y el producto obtenido se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 70:30). Rendimiento 88%. Sólido amarillo pálido. P.f. 95-96 °C. Rf (hexano-AcOEt, 60:40) = 0.4.



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.30 (s, 3H, CH₃), 3.58 (s, 3H, OCH₃), 3.77 (s, 3H, OCH₃), 6.53 (d, ³J = 16.0 Hz, 1H, H₂), 7.22-7.34 (m, 2H, H-Ar), 7.46-7.56 (m, 2H, H-Ar), 7.78 (d, ³J = 16.0 Hz, 1H, H₁), 7.95 (s, 1H, H₃) ppm.

¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 28.0 (CH₃), 52.5 (OCH₃), 52.8 (OCH₃), 127.8 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 129.2 (C₄), 130.2 (CH-Ar), 130.3 (CH-Ar), 130.4 (C-H₂), 133.6 (C-Ar), 134.0 (C-Ar), 139.7 (C-H₁), 141.8 (C-H₃), 163.9 (CH₃O-C=O), 166.0 (CH₃O-C=O), 197.0 (C=O) ppm.

IR (CH₂Cl₂): ν 1731, 1671, 1614, 1472, 1436, 1362, 1259, 1220, 1181, 1068, 977, 834, 757 cm⁻¹.

¹⁵ Yamada, K.; Maekawa, M.; Akindele, T.; Yamamoto, Y.; Nakano, M.; Tomioka, K. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 903.

Reacciones de adición de PhB(OH)₂: Métodos generales

a) *Catálisis con Rh^I*

A una mezcla de RB(OH)₂ (0.30 mmol) y el catalizador de Rh^I (0.01 mmol Rh^I) (ver Esquema 5 y Tabla 2) se adicionó una disolución del material de partida **1d**, **1f** o **1g** (0.20 mmol) en la mezcla de disolventes correspondiente (0.5 mL) seguido de la base (0.20 mmol). La mezcla de reacción se agitó a 25 °C durante 18 h y se filtró sobre celita cubierta con una capa de MgSO₄, arrastrando varias veces con Et₂O. Se eliminó el disolvente a presión reducida, dando lugar a los crudos de reacción, que se purificaron mediante cromatografía en columna (hexano-AcOEt).

b) *Catálisis con Pd^{II}*

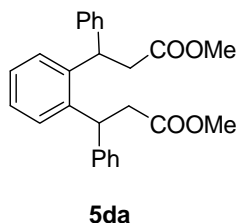
En un matraz se introdujeron el material de partida **1a**, **1d**, **1f** o **1g** (0.2 mmol), el ácido borónico RB(OH)₂ (0.3 mmol), Pd(acac)₂ (0.01 mmol.), la fosfina (0.01 mmol) y Cu(BF₄)₂·xH₂O (0.04 mmol). (Ver Esquema 5 y Tablas 1 y 2). Se añadió la mezcla de disolventes (1.0 mL) y la reacción se agitó a temperatura ambiente durante 18 h. Los crudos de reacción se filtraron sobre celita cubierta con una capa de MgSO₄, arrastrando varias veces con Et₂O. Se eliminó el disolvente a presión reducida. La mezcla obtenida se purificó por cromatografía en columna empleando como eluyente una mezcla hexano-AcOEt.

Síntesis y caracterización de los nuevos productos de reacción

3-[2-(2-Metoxycarbonil-1-feniletíl)fenil]-3-fenilpropionato de metilo, **5da** [5da]

En un matraz se introdujeron **1d** (49 mg, 0.20 mmol), PhB(OH)₂ (73 mg., 0.60 mmol), Pd(OAc)₂ (2.2 mg, 0.01 mmol), y 2,2' bpy (6.2 mg, 0.04 mmol) en 1 mL de mezcla AcOH/THF/H₂O (1/0.5/0.3), y la mezcla se mantuvo durante 3 días a 40 °C. Transcurrido este tiempo se añadió una disolución saturada de NaHCO₃. Posteriormente, la mezcla de reacción se extrajo con éter y se lavó la fase orgánica con una disolución saturada de NaCl. Dicha fase orgánica secó sobre MgSO₄, se filtró y el disolvente fue eliminado a presión reducida. El residuo obtenido se purificó por

cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 70:30) para dar **5da**. Sólido blanco. Rendimiento 85%. P.f. 93-94 °C. Rf (hexano-AcOEt, 70:30) = 0.5.



¹H-RMN (CDCl₃, 300 MHz): δ 2.59 (dd, ²J= 15.9 Hz, ³J= 7.2 Hz, 2H, CHH), 2.81 (dd, ²J= 15.9 Hz, ³J= 8.6 Hz, 2H, CHH), 3.36 (s, 6H, OCH₃), 4.9 (t, ³J= 8.0 Hz, 2H, CH), 7.04-7.28 (m, 14H, H-Ar) ppm.

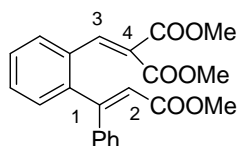
¹³C-RMN (CDCl₃, 75.5 MHz): δ 40.9 (CH₂), 40.9 (CH₂), 42.1 (CH), 42.1 (CH), 51.5 (OCH₃), 51.5 (OCH₃), 126.5 (CH-Ar), 126.5 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 126.9 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 127.5 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 128.6 (CH-Ar), 140.9 (C-Ar), 140.9 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 143.3 (C-Ar), 171.8 (C=O), 171.8 (C=O) ppm.

IR (CH₂Cl₂): ν 2923, 2854, 1737, 1599, 1491, 1442, 1359, 1305, 1254, 1197, 1160, 1081, 1022, 992, 961, 907, 842, 793, 754, 702, 625 cm⁻¹.

Análisis elemental. Calculado para C₂₆H₂₆O₄: C 77.59, H 6.51. Encontrado: C 77.73, H 6.85.

2-[2-(2-Metoxycarbonil-1-fenilvinil)benciliden]malonato de dimetilo, **6ga** [6ga]

Siguiendo el mismo procedimiento que en el caso anterior para la obtención de **5da**, pero en este caso partiendo del compuesto **1g** (60.8 mg., 0.20 mmol), se obtuvo un aceite amarillento, el cual se purificó por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 70:30) para dar **6ga** como sólido blanco; Rendimiento 69%. P.f. 80-81 °C. Rf (hexano-AcOEt, 80:20) = 0.2.

**6ga**

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 3.51 (s, 3H, OCH_3), 3.66 (s, 3H, OCH_3), 3.69 (s, 3H, OCH_3), 6.51 (s, 1H, H_2), 7.10 (dd, $^3J = 7.2$ Hz, $^4J = 1.4$ Hz, 1H, H-Ar), 7.18-7.43 (m, 8H, H-Ar), 7.59 (s, 1H, H_3) ppm.

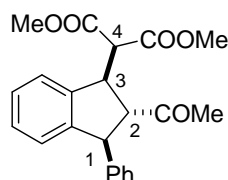
^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 51.5 (OCH_3), 52.5 (OCH_3), 52.6 (OCH_3), 118.5 (C-H_2), 126.4 (C_4), 127.7 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 127.7 (CH-Ar), 128.2 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 128.7 (CH-Ar), 129.2 (CH-Ar), 129.9 (CH-Ar), 130.0 (CH-Ar), 131.7 (C-Ar), 139.0 (C_1), 140.1 (C-Ar), 141.9 (C-H_3), 154.2 (C-Ar), 164.1 (C=O), 165.7 (C=O), 166.8 (C=O) ppm.

IR (CH_2Cl_2): ν 2952, 2851, 1726, 1623, 1439, 1360, 1260, 1219, 1167, 1097, 1068, 1019, 982, 943, 878, 836, 769, 696 cm^{-1} .

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{20}\text{O}_6$: C 69.46, H 5.30. Encontrado: C 69.71, H 5.12.

(1*R, 2*S**, 3*S**)-2-(2-acetil-3-fenilindan-1-il)malonato de dimetilo, 2fa [2fa]**

Empleando el método general descrito previamente tanto para la catálisis de Rh^{I} como de Pd^{II} para el compuesto **1f** (57.6 mg., 0.20 mmol), se obtuvo el compuesto **2fa**. La purificación por cromatografía en columna (hexano-AcOEt, 70:30) condujo a un sólido amarillo pálido. P.f. 137-138 °C. R_f (hexano-AcOEt, 70:30) = 0.4.

**2fa**

^1H -RMN (CDCl_3 , 300 MHz): δ 1.90 (s, 3H, CH_3), 3.58 (s, 3H, OCH_3), 3.63 (s, 3H, OCH_3), 3.96-4.04 (m, 2H, H_2 y H_4), 4.14 (d, 1H, $^3J = 9.4$ Hz, H_1), 4.34 (dd, $^3J = 8.3$ Hz, $^3J = 5.8$ Hz, 1H, H_3), 6.68 (d, $^3J = 7.9$ Hz, 1H, H-Ar), 7.01-7.35 (m, 9H, H-Ar) ppm.

^{13}C -RMN (CDCl_3 , 75.5 MHz): δ 31.0 (CH_3), 45.0 (C-H_3), 52.0 (OCH_3), 52.4 (OCH_3), 52.6 (C-H_4), 53.1 (C-H_1), 64.6 (C-H_2), 123.0 (CH-Ar), 125.0 (CH-Ar), 127.3 (CH-Ar), 127.4 (CH-Ar), 127.9 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.8 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 128.9 (CH-Ar), 141.4 (C-Ar), 143.4 (C-Ar), 144.6 (C-Ar), 168.2 ($\text{CH}_3\text{O-C=O}$), 169.0 ($\text{CH}_3\text{O-C=O}$), 209.1 (C=O) ppm.

IR (CH_2Cl_2): ν 3025, 2954, 1740, 1558, 1520, 1486, 1439, 1352, 1288, 1229, 1202, 1159, 1079, 1025, 976, 933, 752, 703 cm^{-1} .

Análisis elemental. Calculado para $\text{C}_{22}\text{H}_{22}\text{O}_5$: C 72.12, H 6.05. Encontrado: C 72.49, H 6.33.

4. CAPÍTULO II

Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas

4.1. Introducción

El fragmento δ -hidroxi- γ -butenolida quiral se encuentra presente en numerosos productos naturales con distintas actividades biológicas. Algunos de estos compuestos constituyen el aroma del vino, del jerez y del humo del tabaco; otros muestran propiedades autorregulatorias y otros son citotóxicos.

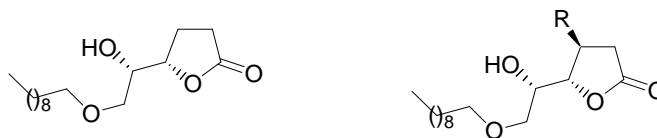
La muricatacina (*syn*-5-hidroxi- γ -heptadecalactona), aislada de los sedimentos de *Annona Muricata*, es un derivado de las acetogeninas que presenta actividad citotóxica en líneas celulares tumorales humanas. Debido a la importancia de dichos compuestos, se han desarrollado numerosas estrategias para su síntesis, no sólo de las muricatacinas naturales (*syn*), sino también de las no naturales *epi*-muricatacinas (*anti*) y sus análogos, algunos de los cuales, como por ejemplo, la (-)-7-oxamuricatacina, han mostrado actividades antitumorales más potentes y selectivas que la muricatacina.

Estas síntesis se encuentran detalladas en la revisión que se adjunta a continuación (*Naturally Occurring δ -Hydroxy- γ -lactones: Muricatacins and related compounds*, Murcia, M. C.; Navarro, C.; Moreno, A.; Csáký, A. G.; *Current Organic Chemistry* **2010**, 14, 15), agrupadas en tres categorías:

- 1) Aquellas en las que se parte de materiales racémicos y se basan en la resolución de algún intermedio posterior.
- 2) Aquellas en las que se aprovechan los estereocentros ya presentes en materiales de partida accesibles.
- 3) Síntesis enantioselectivas.

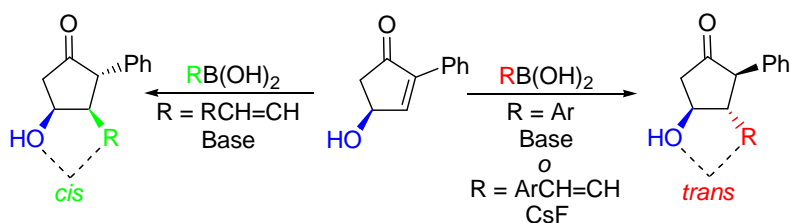
La búsqueda de nuevos métodos de síntesis para preparar análogos de este tipo de moléculas presenta notable interés, por lo que evitar pasos de protección - desprotección o conseguir procesos tandem suponen importantes ventajas.

El objetivo del presente capítulo es desarrollar un nuevo método de síntesis estereoselectivo de la (-)-7-oxamuricatacina y obtener, mediante catálisis estereoselectiva de Rh^{I} , δ -hidroxi- γ -butenolidas sustituidas en posición β con grupos arilo y alquenilo sin necesidad de protección de los sustratos de partida (Esquema 1).



Esquema 1

La idea subyacente se basa en antecedentes previos de grupo de trabajo en reacciones de adición conjugada de ácidos borónicos estereocontroladas mediante el empleo de grupos OH libres. En el caso de hidroxiciclopentenonas¹ (Esquema 2) se pudo observar que el grupo hidroxilo libre presente en el material de partida era responsable de la estereoquímica del producto final, evitando el empleo de grupos protectores. Dicha reactividad presenta un marcado contraste con las reacciones de adición de cupratos a hidroxiciclopentenonas *O*-protegidas y con las reacciones de adición de magnesianos y organolíticos a hidroxiciclopentenonas previamente consideradas por nuestro grupo.²



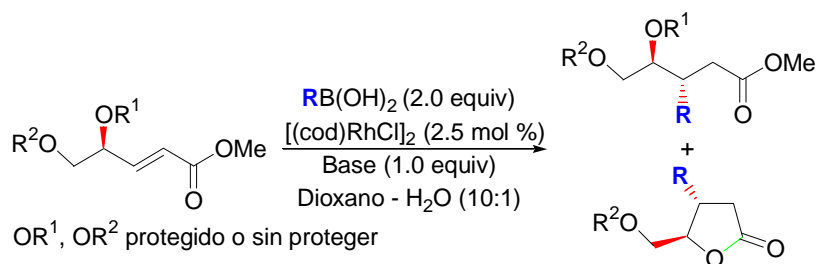
Esquema 2

Adicionalmente, en el caso de α,β -enoatos lineales sustituidos en posiciones γ y δ por grupos funcionales oxigenados³ (Esquema 3), se pudo comprobar que la adición conjugada tenía lugar con un elevado grado de diastereoselectividad *anti* tanto cuando se empleaban materiales de partida con el grupo γ -OH libre como cuando dicho grupo se encontraba protegido por grupos de pequeño volumen estérico. El sustituyente oxigenado en posición δ jugó un notable papel en la estereoselectividad de la reacción, y los mejores resultados se obtienen cuando dicho grupo δ -OH se encontraba protegido.

¹ de la Herrán, G.; Mba, M.; Murcia, M. C.; Plumet, J.; Csàky, A. G. *Org. Lett.* **2005**, 7, 1669.

² (a) Csàky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *J. Org. Chem.* **2001**, 66, 9026. (b) Csàky, A. G.; Contreras, C.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2002**, 1451. (c) Csàky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Synlett* **2003**, 2092. (d) Csàky, A. G.; Mba, M.; Plumet, J. *Tetrahedron Asym.* **2004**, 15, 647. (e) Murcia, M. C.; de la Herrán, G.; Plumet, J.; Csàky, A. G. *Synlett* **2007**, 1553.

³ Segura, A.; Csàky, A. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3667.

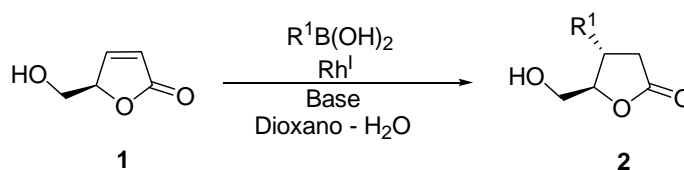


Esquema 3

4.2. Objetivos

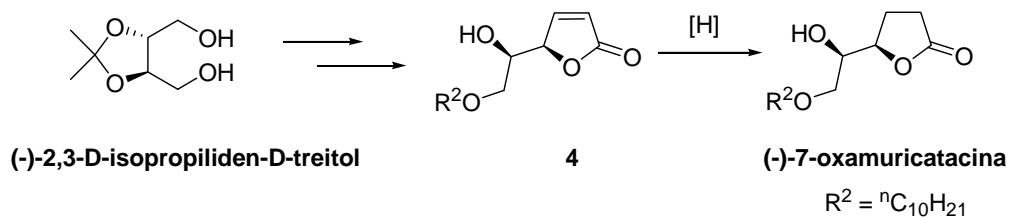
Para la consecución de los objetivos previstos en el presente Capítulo de la Memoria, recogidos en *J. Org. Chem.* **2009**, 74, 466 será necesario llevar a cabo:

- 1) Optimización de las condiciones de reacción de la butenolida **1** con ácidos borónicos en presencia de Rh^I de forma estereoselectiva (Esquema 4).



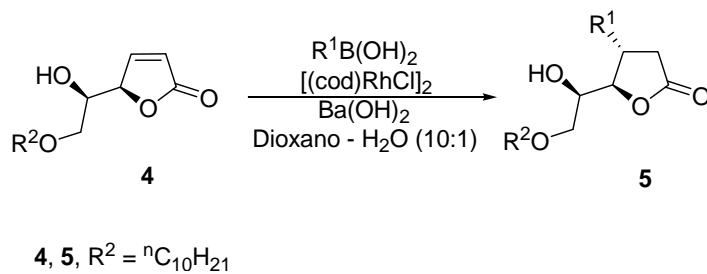
Esquema 4

- 2) Desarrollo de un método eficaz para la síntesis de la butenolida **4** a partir de (-)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-treitol. Posteriormente, la reducción de su enlace C=C permitirá acceder de manera sencilla a la (-)-7-oxamuricatacina (Esquema 5).



Esquema 5

- 3) Adición de ácidos aril y alquénilborónicos al compuesto **4** (Esquema 6). Por consiguiente, **4** será empleado como intermedio común tanto para la síntesis de la (-)-7-oxamuricatacina como para nuevos análogos (**5**) sustituidos en posición β .



Esquema 6

**4.3. Naturally Occurring δ -Hydroxy- γ -lactones: Muricatacins
and related compounds**

Current Organic Chemistry **2010**, 14, 15-47

<http://benthamscience.com/coc/sample/coc14-1/0002D.pdf>

**4.4. Stereoselective Rhodium-Catalyzed Conjugate Addition of
Boronic Acids to Unprotected δ -Hydroxy- γ -butenolides.
Synthesis of (-)-7-Oxamuricatacin and β -Substituted
Derivatives**

Journal of Organic Chemistry **2009**, 74, 466-469

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo8022395>

http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo8022395/suppl_file/jo8022395_si_001.pdf

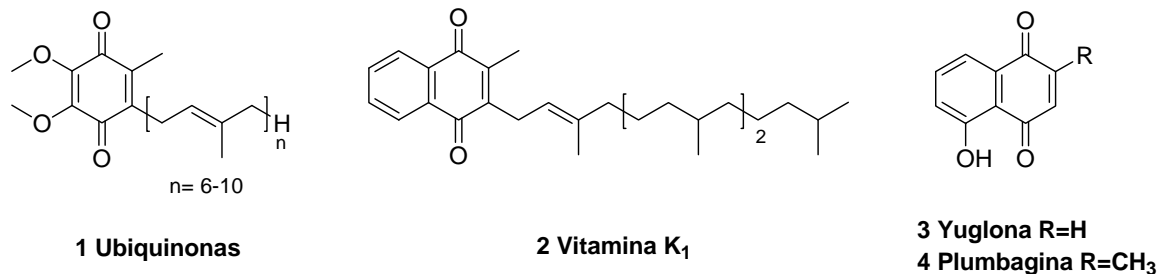
5. CAPÍTULO III

Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas

5.1. Introducción

Las quinonas constituyen una clase de productos naturales y sintéticos muy importante debido a sus múltiples aplicaciones. Se utilizan como tintes, luminóforos en fotografía en color, electrofotografía, láseres, materiales fotocrómicos, materiales para la fabricación de cristales líquidos, reactivos analíticos, modificadores de polímeros y catalizadores de reacciones.¹

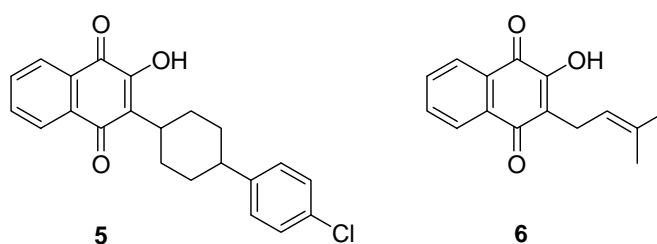
Las quinonas juegan un papel fundamental en la bioquímica de las células vivas. Por ejemplo, la coenzima Q (**1**) funciona como transportadora de electrones en la cadena respiratoria. La vitamina K (**2**), un derivado de 1,4-naftoquinona, es necesaria para la coagulación de la sangre y participa en la carboxilación del glutamato a γ -carboxiglutamato. Además, muchas quinonas como la yuglona (**3**) de la *Juglans nigra* y la plumbagina (**4**) de *Plumbago rosea* muestran efecto inhibitor del crecimiento de bacterias y hongos, y son utilizadas por las plantas como compuestos defensivos (Esquema 1).



Esquema 1

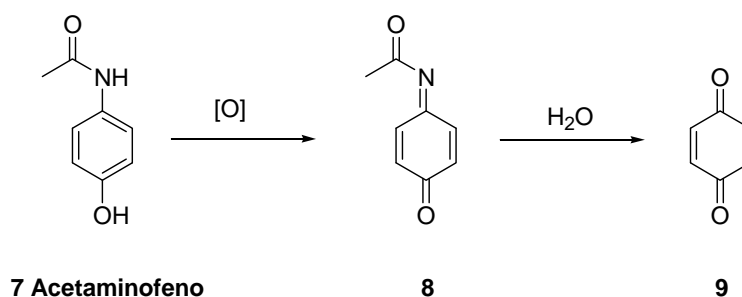
¹ Véase por ejemplo: (a) Griffiths, J. *Colour and Constitution of Organic Molecules*; Academic Press: London, New York, San Francisco, **1976**, 173. (b) Takahashi, K. *J. Synth. Org. Chem. Jap.* **1986**, *44*, 806. (c) Iida, H.; Noguti, A.; Kagaku, K. *Chem. Educ.* **1980**, *28*, 27. (d) Chu, K. Y.; Griffiths, J. *J. Chem. Soc. Perkin Trans.* **1979**, *1*, 696. (e) Matsuoka, M.; Takagi, K.; Obayashi, H.; Wakasugi, K.; Kitao, T. *J. Soc. Dyers and Colour*, **1983**, *99*, 257. (f) Kim, S. H.; Matsuoka, M.; Kitao, T. *Chem. Lett.* **1985**, 1351. (g) Melnikov, N. N. *Pesticides. Chemistry, Processes and Application*; Khimija : Moscow, **1987**, 139. (h) Maruyama, K.; Sehmiya, H.; Tsukube, H. *Tetr. Lett.* **1985**, *26*, 3583. (i) Fujita, S. *J. Synth. Org. Chem. Jap.* **1982**, *40*, 307. (k) Horspool, W. M. *Photochemistry* **1985**, *16*, 233.

Estos compuestos son sujeto de continua investigación debido a las interesantes propiedades farmacológicas que poseen como antitumorales, antiinflamatorios, antivirales, o antifúngicos.² Algunas han alcanzado uso clínico como antineoplásicos³ y la atovaquona (**5**)⁴ como antiprotozoario. El lapachol (**6**) es una naftoquinona con importante actividad fungicida, pesticida, bactericida, antiúlceras, antiséptico, antiinflamatorio, antimalárico y antigripal (Esquema 2).⁵



Esquema 2

Sin embargo, la utilidad potencial de las quinonas está limitada por su toxicidad. Así, el analgésico acetaminofeno (**7**) puede causar hepatotoxicidad en dosis elevadas, lo cual es atribuido al metabolito **8** producido mediante oxidación, y a la p-benzoquinona (**9**) resultante de la hidrólisis de **8** (Esquema 3). La fenetidina (**10**) se retiró por detectarse, tras tratamientos prolongados, efecto generador de cáncer de pelvis. Esto se debe a la formación de **11**,⁶ metabolito tóxico producido a partir de **10** catalizado por peroxidasas (Esquema 4).



Esquema 3

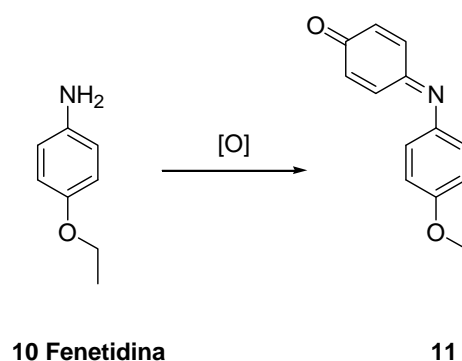
² dos Santos, E. V. M.; Carneiro, J. W. M.; Ferreira, V. F. *Bioorg. Med. Chem.* **2004**, *12*, 87.

³ O'Brien, P. J. *Chem. Biol. Interact.* **1991**, *80*, 1.

⁴ Baggish, A. L.; Hill, D. R. *Antimicrob. Agents Chemother.* **2002**, *46*, 1163.

⁵ Hussain, H.; Krohn, K.; Ahmad, V. U.; Miana, G.A.; Green, I.R. *Arkivoc* **2007**, *II*, 145.

⁶ Larsson, R.; Lindqvist, T.; Lindeke, B.; Moldéus, P. *Chem. Biol. Interact.* **1986**, *60*, 317.



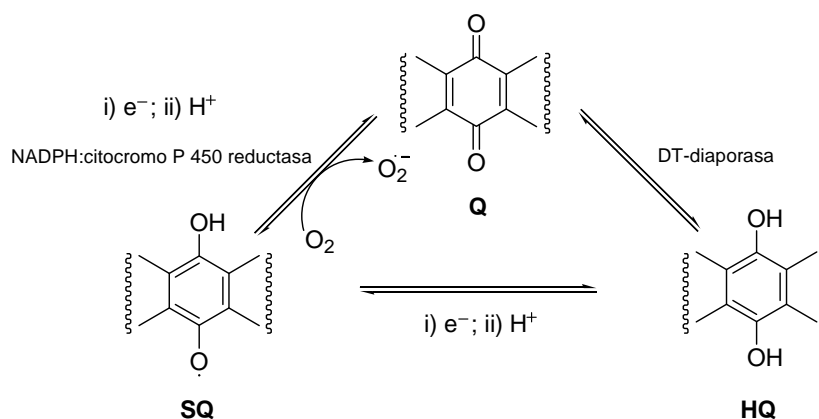
Esquema 4

Se han identificado dos mecanismos⁷ que permiten justificar la acción y toxicidad de estos compuestos:

1) Generación de especies de oxígeno reactivas

Las quinonas pueden aceptar un electrón (Esquema 5) formando el radical semiquinona (SQ) y posteriormente aceptar un segundo electrón para dar lugar a la hidroquinona (HQ). Estas reducciones reversibles están catalizadas por flavoenzimas (citocromo P450 reductasa, por ejemplo, en el caso de un electrón, o DT-diaporasa en el caso de dos electrones), usando el NADPH como fuente de electrones. En condiciones aerobias, la semiquinona radical se oxida a la quinona original por acción del oxígeno molecular. Este proceso de reducción por una reductasa seguido de una autooxidación, conocido como *Quinone Redox Cycling*, produce radicales, como el anión radical superóxido $O_2^{\cdot-}$ los cuales, en disolución acuosa, dismutan a H_2O_2 y O_2 . El H_2O_2 es dañino porque su reacción con hierro (reacción de Fenton) genera radicales hidroxilo (OH^{\cdot}), muy tóxicos. La liberación celular de este tipo de radicales oxigenados (*Reactive Oxygen Species, ROS*) conduce a daños en el DNA, lípidos, proteínas y carbohidratos, lo cual se ha relacionado con distintas enfermedades como cáncer, procesos degenerativos y envejecimiento.

⁷ Asche, C. *Mini-Rev. Med. Chem.* **2005**, 5, 449.



Esquema 5

Las hidroquinonas tienen menor tendencia a transferir electrones y se excretan después de reacciones de conjugación metabólica con sulfatos o ácido glucurónico. Se ha comprobado que, en general, contribuyen a la detoxificación. En algunas quinonas antineoplásicas, la forma hidroquinónica representa incluso la forma biológicamente activa, como es el caso de la mitomicina C, ya que requiere reducción mediada por la DT-diaporasa para desarrollar capacidad antitumoral.

2) Adición de Michael

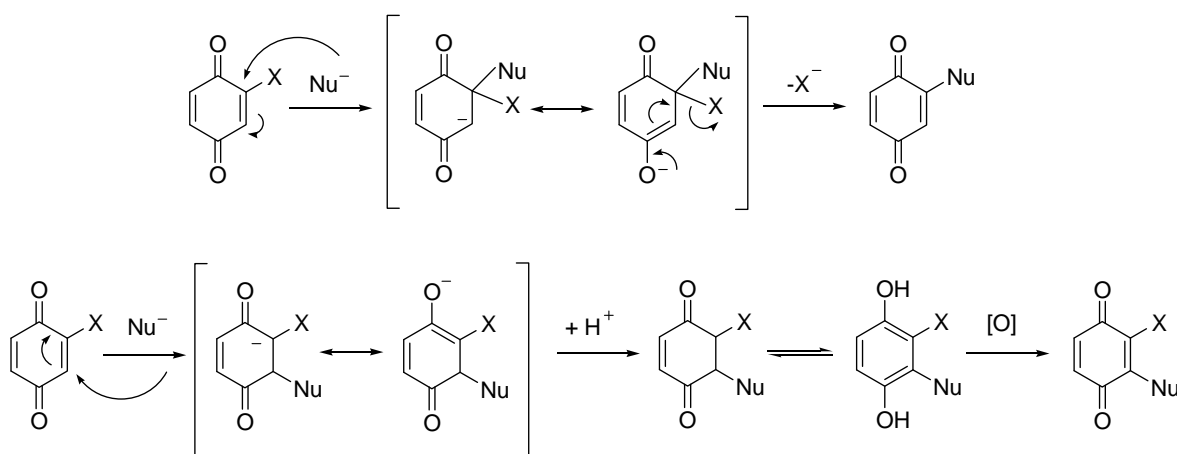
Además de su facilidad de reducción, otra propiedad química de las quinonas que también contribuye a su actividad biológica es su capacidad de actuar como electrófilo en la reacción de Michael con distintos tipos de nucleófilos, conduciendo a la modificación covalente de tioles u otros componentes fisiológicos, proteínas, DNA y RNA.⁸ Así, se podría explorar el potencial inhibitorio de las quinonas contra enzimas que contengan un residuo de tiol localizado bien en la posición activa o en sus proximidades.⁹ Por tanto, la elección apropiada de los sustituyentes presentes en la quinona es clave para modular su reactividad.

⁸ Finley, K.T. En *The chemistry of the quinonoid compounds*; Patai, S., Ed.; Wiley: London, **1974**; p. 877-1144.

⁹ (a) Nishikawa, Y.; Carr, B. I.; Wang, M.; Kar, S.; Finn, F.; Dowd, P.; Zheng, Z. B.; Kerns, J.; Naganathan, S. *J. Biol. Chem.* **1995**, 270, 28304. (b) Ni, R.; Nishikawa, Y.; Carr, B. I. *J. Biol. Chem.* **1998**, 273, 9906. (c) Wissner, A.; Floyd, M. B.; Johnson, B. D.; Frase, H.; Ingalls, C.; Nittoli, T.; Dushin, R. G.; Discafani, C.; Nilakantan, R.; Marini, J.; Ravi, M.; Cheung, K.; Tan, X.; Musto, S.; Annable, T.; Siegel, M. M.; Loganzo, F. *J. Med. Chem.* **2005**, 48, 7560.

Al ser muy heterogéneas en la distribución de la densidad π -electrónica, las quinonas presentan posibilidades de reactividad química muy variadas.¹⁰ El rasgo principal de estos compuestos y sus derivados es la tendencia a formar sistemas aromáticos semiquinónicos, así como la facilidad de intercambiar los sustituyentes del anillo sin romper la estructura quinónica.

Las reacciones con nucleófilos pueden dar lugar a productos de adición o de sustitución, dependiendo de la funcionalidad presente en la estructura (Esquema 6). La adición del reactivo nucleófilo al anillo carbonado conduciría a la formación de un anión estabilizado cuya protonación daría lugar a una hidroquinona, que posteriormente podrá oxidarse a la quinona correspondiente. Sin embargo, en presencia de sustituyentes X que puedan actuar como grupos salientes, la adición *ipso* del reactivo nucleófilo al anillo daría lugar a un anión estabilizado que evolucionaría al producto de sustitución. No obstante, habida cuenta de las propiedades redox de las quinonas, también podría transferirse un electrón del reactivo nucleófilo a la quinona, formándose un par de radicales cuya recombinación conduciría al mismo tipo intermedios.



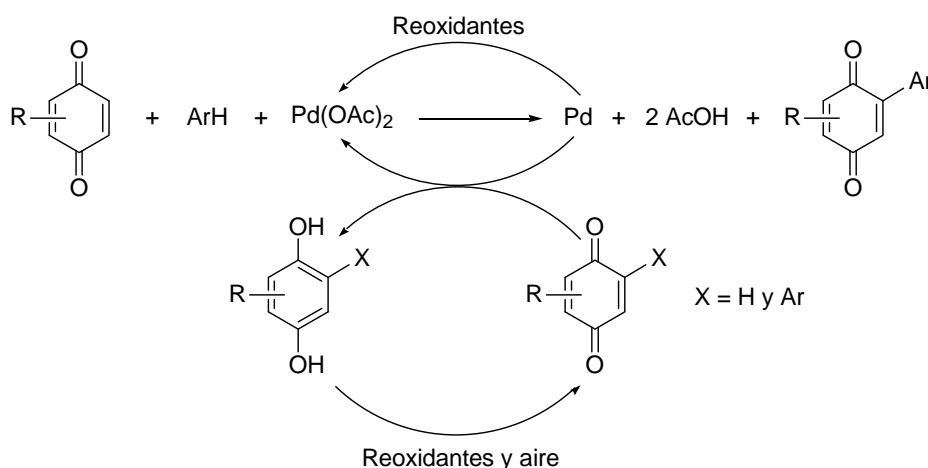
Esquema 6

¹⁰ Kuttyrev, A. A.; *Tetrahedron* **1991**, 47, 8043.

5.1.1 Síntesis de arilnaftoquinonas

Los procedimientos generales para la obtención de arilnaftoquinonas se basan en reacciones clásicas de oxidación de los compuestos aromáticos correspondientes o en cicloadiciones.¹¹

Adicionalmente, se han obtenido quinonas ariladas a través de la reacción de Meerwein, en la cual la 1,4-quinona reacciona con una sal de arildiazonio,¹² o bien a través de protocolos de arilación directa en el caso de sistemas aromáticos ricos en electrones o compuestos heteroaromáticos.¹³ Así por ejemplo, la reacción de 1,4-naftoquinonas con arenos y hetarenos catalizada por $\text{Pd}(\text{OAc})_2$ en AcOH , condujo a la arilquinona correspondiente. La reacción se llevó a cabo al aire empleando distintos reoxidantes entre los que se destaca el empleo de peroxodisulfatos (Esquema 7).



Esquema 7

Los acoplamientos cruzados catalizados por metales de transición constituyen uno de los métodos que presenta mayor abanico de posibilidades. Así por ejemplo, Echevarren *et al.* emplearon 2-bromonaftoquinas en la reacción con estannanos catalizada por paladio.¹⁴

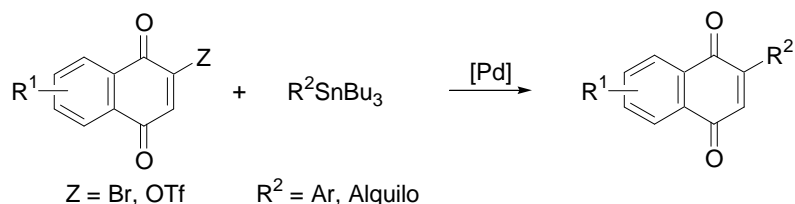
¹¹ Para revisiones generales, vease: (a) Gallagher, P. T. *Contemp. Org. Synth.* **1996**, 3, 433. (b) Couladouros, E. A.; Strongilos, A. T. *Sci. Synth.* **2006**, 28, 217. (c) Krohn, K.; Boker, N. *Sci. Synth.* **2006**, 28, 367. (d) Mal, D.; Pahari, P. *Chem. Rev.* **2007**, 107, 1892, y referencias citadas.

¹² (a) Reynolds, G.A.; Van Allan, J. A. *Org. Synth.* **1963**, IV, 15. (b) Lin, A. J.; Sartorelli, A. T. *J. Med. Chem.* **1976**, 19, 1336. (c) Wurm, G.; Gurka, H. J. *Pharmazie* **1997**, 52, 739.

¹³ (a) Itahara, T. *J. Org. Chem.* **1985**, 50, 5546. (b) Wurm, G. *Arch. Pharm.* **1991**, 324, 491. (c) Batenko, N. G.; Karlivans, G.; Valters, R. *Chem. Heterocycl. Compd.* **2005**, 41, 691. (d) Mital, A.; Negi, V. S.; Ramachandran, U. *Arkivoc* **2008**, xv, 176.

¹⁴ Tamayo, N.; Echavarren, A. M.; Paredes, M. C. *J. Org. Chem.* **1991**, 56, 6488.

Los mejores resultados se observaron al usar 5% de $\text{Pd}(\text{PPh}_3)_4$ y en presencia de CuBr como cocatalizador. La reacción transcurrió con éxito incluso para arilestannanos impedidos. Sin embargo, la reacción de la 2-bromoyuglona con ácido fenilborónico en dichas condiciones condujo a la descomposición del material de partida (Esquema 8).



Esquema 8

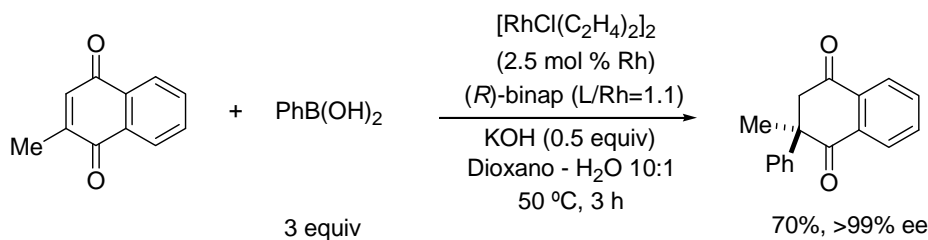
Alternativamente al uso de 2-bromoquinonas, se han llevado a cabo reacciones de acoplamiento catalizadas por paladio de triflatos derivados de 2-hidroxinaftoquinonas con los correspondientes estannanos.¹⁵ Se obtuvieron las arilnaftoquinonas deseadas utilizando $\text{Pd}_2(\text{dba})_3$ como catalizador en ausencia de ligandos fosfina y de LiCl (Esquema 8).

Sin embargo, el inconveniente que presenta este método es que requiere la funcionalización de la posiciones 2 o 3 de la quinona de partida con un grupo halógeno o triflato, lo cual puede resultar problemático en naftoquinonas o antraquinonas con sustitución no simétrica en el anillo bencénico.

Posteriormente, se han descrito algunas adiciones conjugadas de ácidos borónicos a quinonas y a monoacetales de quinonas catalizadas por rodio. Así por ejemplo, Hayashi *et al.*¹⁶ observaron la adición 1,4- regioselectiva de $\text{PhB}(\text{OH})_2$ a la 2-metil-1,4-naftoquinona en presencia de 2.5 mol % de $\text{Rh}/(R)\text{-binap}$, dando lugar a la formación de centros estereogénicos cuaternarios (Esquema 9).

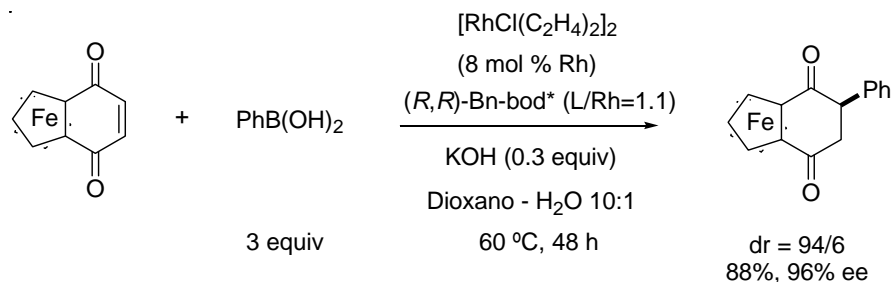
¹⁵ Echavarren, A. M.; De Frutos, O.; Tamayo, N.; Noheda, P.; Calle, P. *J. Org. Chem.* **1997**, 62, 4524.

¹⁶ Shintani, R.; Duan, W.-L.; Hayashi, T. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 5628.



Esquema 9

Adicionalmente, en dicho grupo se empleó un catalizador Rh^{I} /dieno quiral para la discriminación facial en la reacción de la ferrocenilbenzoquinona con ácido fenilborónico.¹⁷ La adición del fenilo tuvo lugar por la cara contraria al hierro del anillo ferrocénico, generándose un centro estereogénico de configuración (*R*) (Esquema 10).

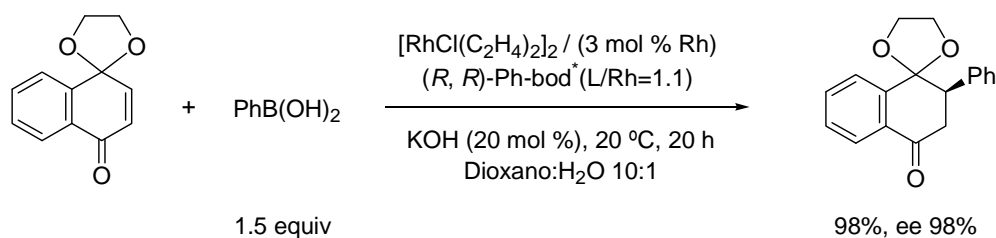


Esquema 10

Con respecto de la adición conjugada de ácidos arilborónicos a monoacetales de naftoquinona,¹⁸ la reacción catalizada por un complejo de Rh^{I} y en presencia del ligando $(R,R)\text{-Ph-bod}^*$ condujo los productos de adición con excelentes rendimientos y enantioselectividades (Esquema 11).

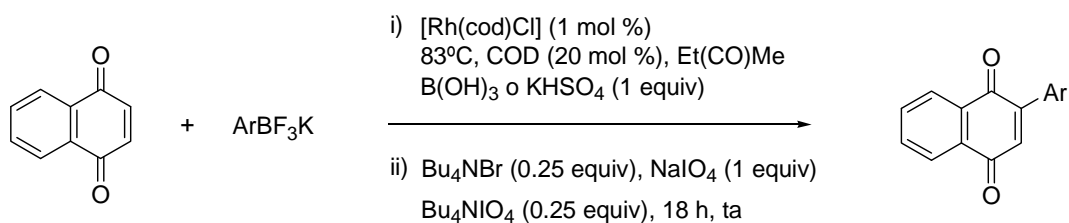
¹⁷ Duan, W. L.; Imazaki, Y.; Shintani, R.; Hayashi, T. *Tetrahedron* **2007**, 63, 8529.

¹⁸ (a) Tokunaga, N.; Hayashi, T. *Adv. Synth. Catal.* **2007**, 349, 513. (b) Lalic, G.; Corey, E. J. *Tetrahedron Lett.* **2008**, 49, 4894.



Esquema 11

Recientemente, Demchuk y sus colaboradores han descrito la arilación directa de quinonas con ariltrifluoroboratos¹⁹ catalizada por Rh^I. Tras optimización, las reacciones se llevaron a cabo con [Rh(cod)Cl]₂ en butanona a 83 °C, empleándose B(OH)₃ o KHSO₄ como aditivos. Posteriormente la mezcla de reacción se oxidó durante 18 horas a temperatura ambiente en una mezcla de Bu₄NBr (0.25 equiv), NaIO₄ (1 equiv) y Bu₄NIO₄ (0.25 equiv) (Esquema 12).



Esquema 12

En el caso de ariltrifluoroboratos con grupos atractores de electrones, los rendimientos obtenidos fueron muy bajos. Tampoco se obtuvieron buenos rendimientos en el caso de quinonas impedidas, y en ningún caso se estudiaron aspectos relacionados con la regioquímica de la adición ni sobre la tolerancia de grupos OH libres.

¹⁹ Demchuk, O. M.; Pietrusiewicz, K. M. *Synlett* **2009**, 1149.

5.1.2 Monoacilación regioselectiva de 1,4-naftoquinonas

Los 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados²⁰ son compuestos útiles como intermedios en la síntesis de distintos tipos de quinonas difíciles de preparar selectivamente mediante reacciones de acilación convencional.²¹ Esto sucede, sobre todo, cuando las moléculas orgánicas contienen otros grupos funcionales capaces de competir con la reacción de *O*-acilación, como por ejemplo grupos amino u otros grupos hidroxilo adicionales, en cuyo caso la reacción de esterificación tiende a producir mezclas de productos de mono y poli-acilación. Por ello, el estudio de nuevos métodos de esterificación químico y regioselectivos resulta de notable interés.

Adicionalmente, los aroilnaftalenos polisustituídos han sido descritos recientemente como materiales de partida importantes para la síntesis de biarilos mediante acoplamiento con arilboroxinas, o con ácidos borónicos catalizado por complejos de Ni^{II}.²²

En consecuencia, decidimos desarrollar un nuevo método de síntesis de 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados basado en la hidroacilación conjugada de 1,4-naftoquinonas catalizada por carbenos N-heterocíclicos.

La popularidad de la organocatálisis con carbenos N-heterocíclicos (NHC) está aumentando cada vez más en los últimos años, ya que permite una amplia gama de transformaciones sintéticas útiles.^{23, 24}

²⁰ Ver, por ejemplo: (a) Mellidis, A. S.; Papageorgiou, V. P. *Tetrahedron Lett.* **1986**, 27, 5881. (b) Deshpande, P. P.; Martin, O. R. *Tetrahedron Lett.* **1990**, 31, 6313. (c) Hosoya, T.; Takashiro, E.; Yamamoto, Y.; Matsumoto, T.; Suzuki, K. *Heterocycles* **1996**, 42, 397. (d) Nunes, R. L.; Bieber, L. W.; Longo, R. L. *J. Nat. Prod.* **1999**, 62, 1643. (e) Ciuffreda, P.; Casati, S.; Santaniello, E. *Tetrahedron* **1999**, 56, 317. (f) Qabaja, C.; Jones, G. B. *J. Org. Chem.* **2000**, 65, 7187. (g) Kumamoto, T.; Aoyama, N.; Nakano, S.; Ishikawa, T.; Narimatsu, S. *Tetrahedron: Asymmetry* **2001**, 12, 791. (h) de Frutos, O.; Atienza, C.; Echavarren, A. M. *Eur. J. Org. Chem.* **2001**, 163. (i) Foti, M. C.; Johnson, E. R.; Vinqvist, M. R.; Wright, J. S.; Barclay, L. R. C.; Ingold, K. U. *J. Org. Chem.* **2002**, 67, 5190. (j) Wang, X.-Y.; Bu, X.-Z.; Liu, P.-Q.; Ma, L.; Xie, B.-F.; Liu, Z.-C.; Li, Y.-M.; Chan, A. S. C. *Synth. Commun.* **2006**, 36, 2667. (k) Kimura, M.; Fukasaka, M.; Tamaru, Y. *Synthesis* **2006**, 3611. (l) Krohn, K.; Diederichs, J.; Riaz, M. *Tetrahedron* **2006**, 62, 1223. (m) Suhara, Y.; Hirota, Y.; Nakagawa, K.; Kamao, M.; Tsugawa, N.; Okano, T. *Biorg. Med. Chem.* **2008**, 16, 3108.

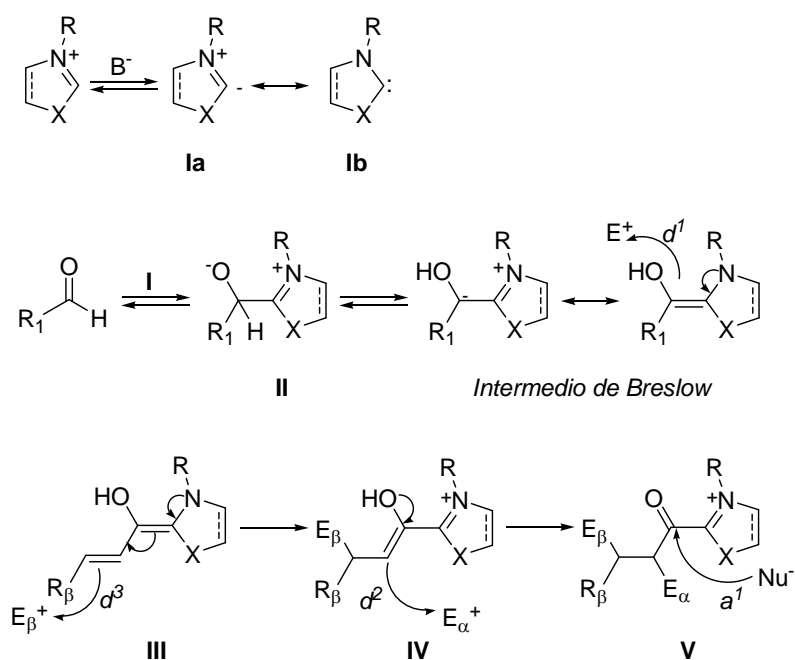
²¹ Para reacciones de esterificación quimioselectivas, ver: Nahmany, M.; Melman, A. *Org. Biomol. Chem.* **2004**, 2, 1563.

²² (a) Quasdorf, K. W.; Tian, X.; Garg, N. K. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14422. (b) Guan, B. T.; Wang, Y.; Li, B. J.; Yu, D.-G.; Shi, Z.-J. *J. Am. Chem. Soc.* **2008**, 130, 14468. (c) Li, Z.; Zhang, S. L.; Fu, Y.; Guo, Q.-X.; Liu, L. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, 131, 8815. Ver también: (d) Gooßen, L. J.; Gooßen, K.; Stanciu, C. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2009**, 48, 3569.

El tratamiento con base de las sales de azolio permite generar *in situ* los correspondientes iluros de azolio, formas resonantes de los NHCs (**I**) (Esquema 13). En particular, el carácter nucleófilo de estas especies facilita la adición al grupo carbonilo de aldehídos, dando lugar a la formación de un carbanión estabilizado (*intermedio de Breslow*). Éste puede comportarse como un nucleófilo d^1 , produciéndose una inversión en la reactividad clásica del grupo carbonilo (*Umpolung*). Entre el amplio número de reacciones catalíticas iniciadas por este proceso se encuentran la condensación benzoínica (un grupo carbonilo actúa como electrófilo) y la reacción de Stetter (adición conjugada). Adicionalmente, la adición 1,2 de la especie **I** a aldehídos α , β -insaturados conduce a la generación de un intermedio de Breslow extendido **III**, el cual puede comportarse como nucleófilo d^3 . La captura electrófila de estas especies homoenolato da lugar a los enoles **IV**, que pueden reaccionar como nucleófilos d^2 . Esto genera las especies de aciliminio **V**, con reactividad a^1 . Varias de estas reacciones pueden llevarse a cabo de forma tándem, permitiendo aumentar notablemente la complejidad estructural en un solo paso de reacción.

²³ Para revisiones recientes véase: (a) Enders, D.; Breuer, K. In *Comprehensive Asymmetric Catalysis*; Jacobsen, E. N.; Pfaltz, A.; Yamamoto, H., Eds.; Springer: Berlin, Germany, **1999**; Vol. 3, p. 1093. (b) Enders, D.; Balensiefer, T. *Acc. Chem. Res.* **2004**, *37*, 534. (c) Christmann, M. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 2632. (d) Zeitler, K. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2005**, *44*, 7506. (e) Enders, D.; Balensiefer, T.; Niemeier, O.; Christmann, M. En *Enantioselective Organocatalysis: Reactions and Experimental Procedures*; Dalko, P. I., Ed.; Wiley-VCH: Weinheim, Germany, **2007**; p. 331. (f) Marion, N.; Diez-González, S.; Nolan, S. P. *Angew. Chem., Int. Ed.* **2007**, *46*, 2988. (g) Enders, D.; Niemeier, O.; Henseler, A. *Chem. Rev.* **2007**, *107*, 5606. (h) Nair, V.; Vellalath, S.; Babu, B. P. *Chem. Soc. Rev.* **2008**, *37*, 2691.

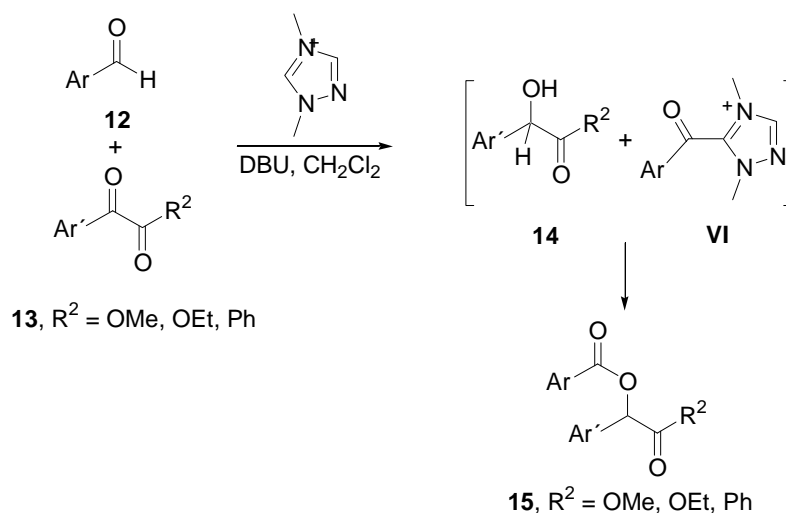
²⁴ Para ejemplos recientes véase: (a) Chiang, P.-C.; Kim, Y.; Bode, J. W. *Chem. Commun.* **2009**, 4566. (b) Wang, L.; Thai, K.; Gravel, M. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 891. (c) Domingo, L. R.; Aurell, M. J.; Arnó, M. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3432. (d) Hirano, K.; Biju, A. T.; Piel, I.; Glorius, F. *J. Am. Chem. Soc.* **2009**, *131*, 14190 y referencias aquí citadas. Para acilaciones catalizadas por NHC en condiciones oxidativas, ver: (e) Guin, J.; De Sarkar, S.; Grimme, S.; Studer, A. *Angew. Chem. Int. Ed.* **2008**, *47*, 8727. (f) Zeilster, K.; Rose, C. A. *J. Org. Chem.* **2009**, *74*, 1759. (g) Maki, B. E.; Chan, A.; Phillips, E. M.; Scheidt, K. A. *Tetrahedron* **2009**, *65*, 3102. (h) Maki, B. E.; Patterson, E. V.; Cramer, C. J.; Scheidt, K. A. *Org. Lett.* **2009**, *11*, 3942.



Esquema 13

En 2006, Chan y Scheidt²⁵ describieron un modo adicional de reactividad en la reacción de NHCs con aldehídos aromáticos y α -cetoésteres (Esquema 14). En este caso se obtuvo una transferencia de hidruro al grupo cetona altamente electrófilo de los compuestos **13** frente al comportamiento d^I esperado, dando lugar a una reacción tipo Cannizzaro. El alcohol resultante **14** fue acilado a continuación por la especie acil iminio **VI** generada en el proceso, para conducir a los compuestos *O*-aroil- α -hidroxicarbonílicos **15**.

²⁵ Chan, A.; Scheidt, K. A. *J. Am. Chem. Soc.* **2006**, 128, 4558.



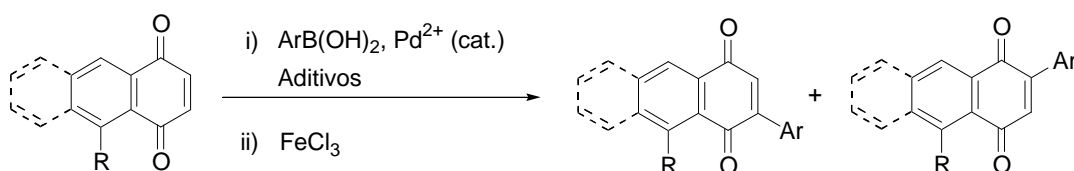
Esquema 14

Esta reacción estaba limitada a aldehídos y compuestos 1,2-dicarbonílicos no enolizables, y no tuvo lugar con cetonas menos electrófilas o con aldehídos alifáticos.

5.2. Objetivos

En consecuencia con las observaciones indicadas en los párrafos precedentes, se plantearon dos objetivos concretos para el presente Capítulo:

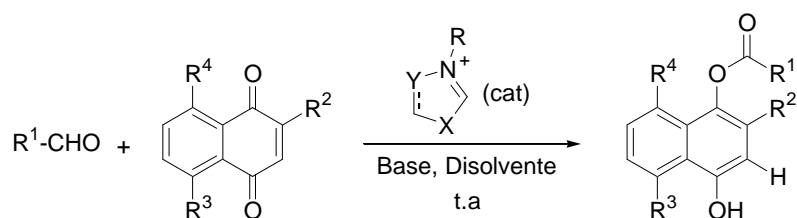
- 1) En primer lugar, la arilación directa de 1,4-quinonas benzofusionadas mediante adición de ácidos borónicos catalizada por especies dicatiónicas de Pd^{II} en condiciones de reacción suaves (Esquema 15).



Esquema 15

Con este método de síntesis se intentarán resolver una serie de problemas observados en la bibliografía precedente, como son la posibilidad de emplear ácidos borónicos deficientes en electrones, controlar la regioselectividad de la reacción al utilizar quinonas de partida con sustitución no simétrica, y permitir la tolerancia de grupos OH libres en las condiciones de reacción empleadas. Los resultados de esta investigación se recogen en *Org. Lett.* **2009**, *11*, 4938.

- 2) En segundo lugar, la síntesis de derivados de 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados mediante hidroacilación conjugada de 1,4-naftoquinonas catalizada por NHCs (Esquema 16).



Esquema 16

Para ello, tras optimizar las condiciones de reacción, se generalizará para varios tipos de aldehidos y se estudiará la regioselectividad de la reacción utilizando 1,4-quinonas de partida no simétricas. Los resultados de esta investigación se recogen en *J. Org. Chem.* **2010**, *74*, 9573.

***5.3. Arylation of Benzo-fused 1,4-Quinones by the Addition of
Boronic Acids under Dicationic Pd^{II}-Catalysis***

Organic Letters **2009**, *11*, 4938-4941

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/ol902084g>
http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/ol902084g/suppl_file/ol902084g_si_001.pdf

5.4. N-Heterocyclic Carbene-Catalyzed Monoacylation of 1,4-Naphthoquinones with Aldehydes

Journal of Organic Chemistry **2009**, 74, 9573-9575

<http://pubs.acs.org/doi/pdf/10.1021/jo902235h>
http://pubs.acs.org/doi/suppl/10.1021/jo902235h/suppl_file/jo902235h_si_001.pdf

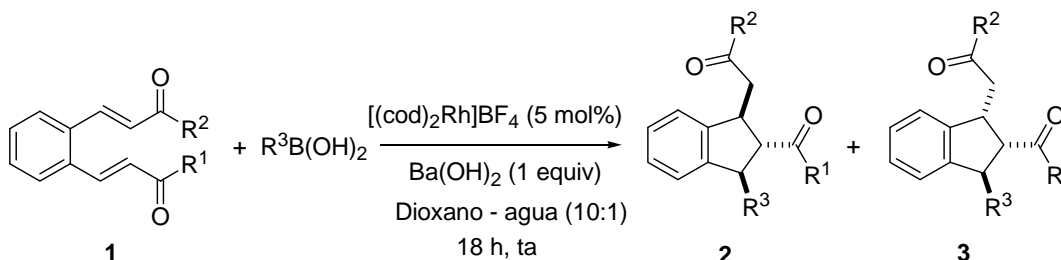
6. *DISCUSIÓN DE RESULTADOS*

En la presente Memoria se ha llevado a cabo un estudio de nuevos aspectos inéditos en la regio y estereoquímica de las reacciones de adición conjugada, con especial atención a las adiciones de ácidos borónicos catalizadas por especies de Rh^I y por compuestos dicatiónicos de Pd^{II} .

Así, en el capítulo I se recogen reacciones tándem de adición conjugada - Michael intramolecular conducentes a la síntesis regio y estereoselectiva de indanos; en el capítulo II se ha realizado un estudio del control estérico de dichas reacciones en lactonas insaturadas derivadas del treitol en presencia de grupos hidroxilo libres; y en el capítulo III se ha estudiado la regioquímica de la arilación directa de 1,4- nafto y 1,4- antraquinonas, y adicionalmente, su monoacilación reductiva empleando aldehídos bajo catálisis de carbenos heterocíclicos.

6.1. Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones tándem adición conjugada - Michael intramolecular

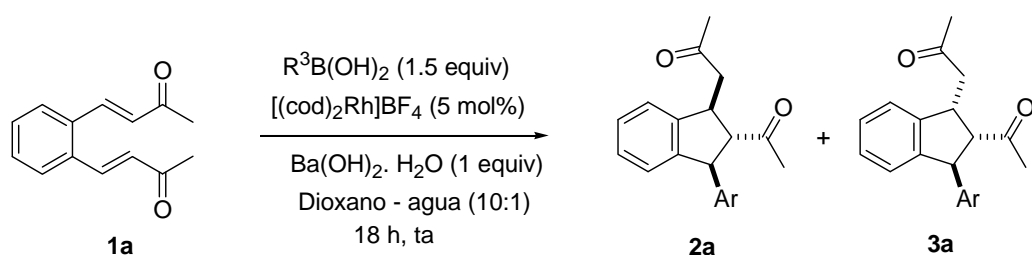
En este capítulo (*Capítulo I*) se ha llevado a cabo un estudio de la reacción tándem de adición conjugada de ácidos borónicos a los compuestos **1** y posterior reacción de Michael intramolecular, catalizada por especies de Rh^I . Así se obtuvieron indanos 1,2,3-trisustituídos (**2,3**) regio y estereoselectivamente (Esquema 1).



Esquema 1

Tras optimizar las condiciones de reacción necesarias para la reacción tándem (catalizador, disolvente, base, temperatura) con el compuesto **1a** ($R^1 = R^2 = \text{Me}$), se concluyó que dichas reacciones transcurrían mejor a temperatura ambiente, en presencia de 5% de $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$, 1 equiv de $\text{Ba}(\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{O}$ como base y dioxano- H_2O 10:1 como disolvente. Se observó que en estas condiciones la formación del anillo de indano puede tener lugar con elevados niveles de estereoselectividad, la cual resultó función de la sustitución en las cadenas laterales de los compuestos **1** (R^1, R^2), y de la sustitución en el ácido borónico (R^3). En la mayor parte de los casos, se formaron los compuestos **2** y **3**, epímeros en el carbono C1 del anillo de indano, con elevada selectividad a favor del primero de ellos.

En el caso de las cetonas **1a** (Esquema 2) se obtuvieron únicamente los diastereómeros **2a** y **3a**, siendo siempre mayoritario **2a**. Únicamente se produjo un aumento de la proporción relativa del isómero **3a** al introducir en el ácido borónico sustituyentes atractores de electrones en posición *para*, o bien al introducir un grupo donador de electrones en posición *orto*. Por tanto, la diastereoselectividad de la reacción está sujeta tanto a efectos estéricos como electrónicos. Además, el proceso tándem también transcurrió con éxito para la adición de ácidos vinilborónicos.

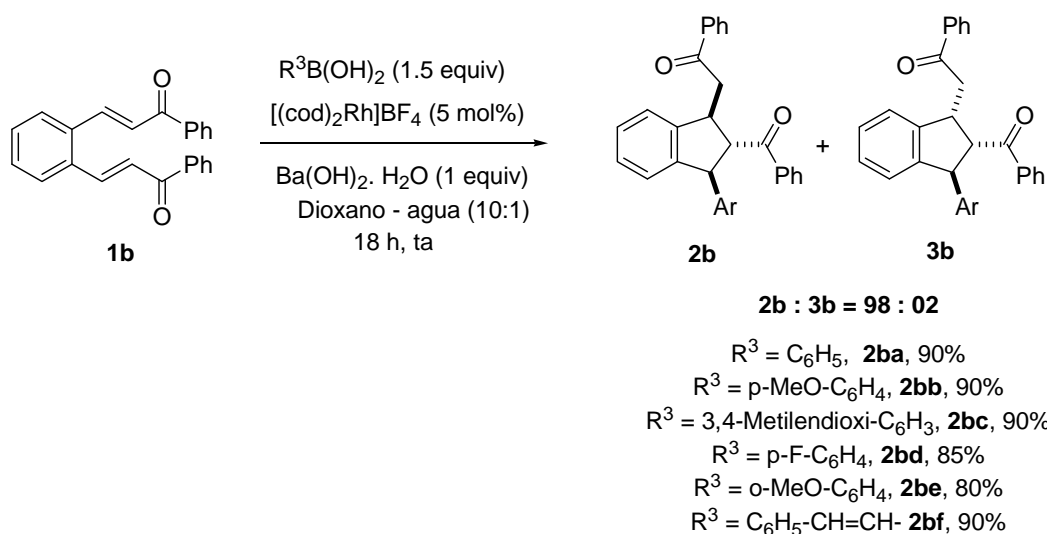


Estereoselectividad dependiente de R^3

$R^3 = \text{C}_6\text{H}_5$, **2aa** : **3aa** = 90 : 10, 90%
 $R^3 = p\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, **2ab** : **3ab** = 85 : 15, 85%
 $R^3 = 3,4\text{-Metilendioxi-C}_6\text{H}_3$, **2ac** : **3ac** = 85 : 15, 85%
 $R^3 = p\text{-F-C}_6\text{H}_4$, **2ad** : **3ad** = 60 : 40, 75%
 $R^3 = o\text{-MeO-C}_6\text{H}_4$, **2ae** : **3ae** = 55 : 45, 75%
 $R^3 = \text{C}_6\text{H}_5\text{-CH=CH-}$, **2af** : **3af** = 80 : 20, 90%

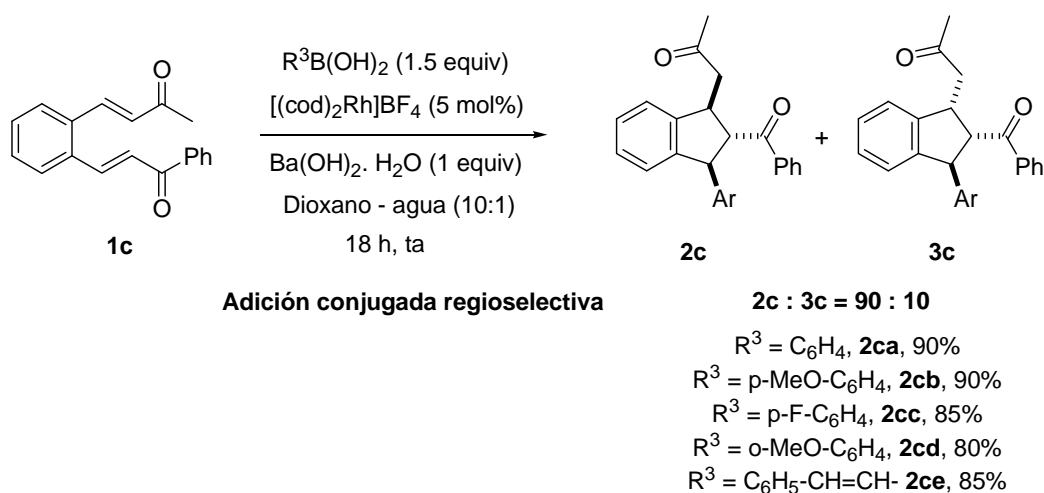
Esquema 2

A diferencia del caso anterior, la diastereoselectividad en la reacción tándem adición 1,4 - Michael intramolecular fue total para **1b** independientemente del ácido borónico empleado, con obtención exclusiva de los compuestos **2b** (Esquema 3).



Esquema 3

Lo mismo sucedió al llevar a cabo la reacción con el material de partida no simétrico **1c** (Esquema 4). La reacción tándem transcurrió de manera regio y diastereoselectiva con todos los ácidos borónicos ensayados. La adición conjugada inicial de las especies $R^3\text{-Rh}^I$, generadas por transmetalación de los ácidos borónicos con el catalizador de Rh^I , tuvo lugar selectivamente por la cadena lateral arilcetónica, con LUMO de menor energía, para conducir a los compuestos **2c** de manera muy mayoritaria.

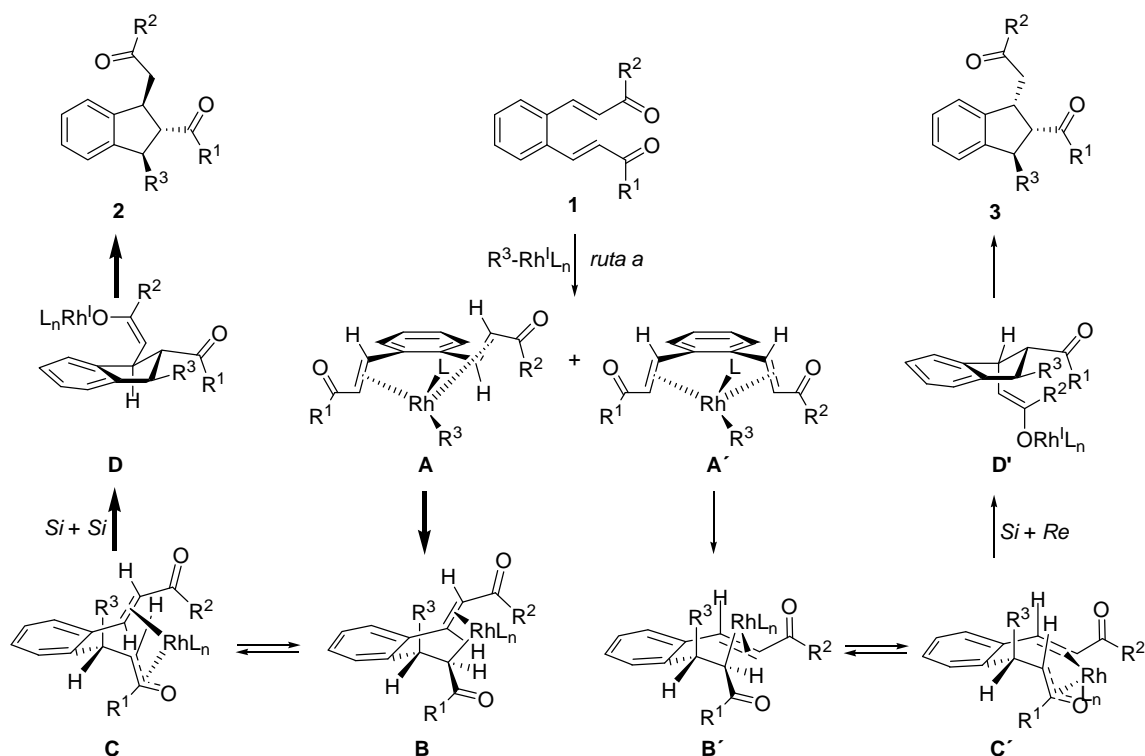


Esquema 4

Dichos resultados se pueden interpretar mediante la operatividad de dos caminos de reacción diferentes:

a) Ruta *a*. (Esquema 5)

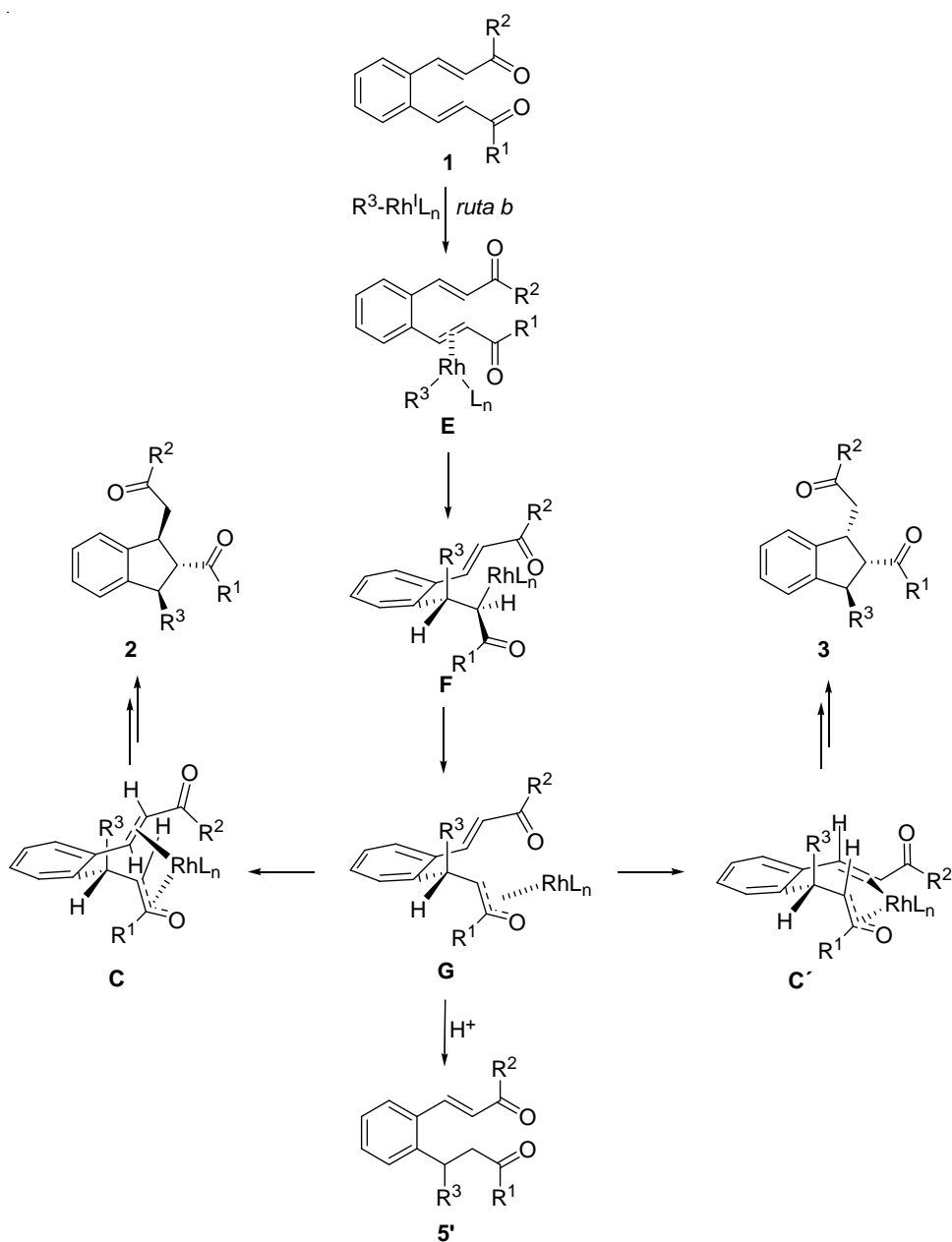
La especie $R^3\text{-Rh}^I\text{L}_n$, generada mediante transmetalación del correspondiente ácido borónico, podría coordinarse simultáneamente con ambos dobles enlaces del sustrato de partida **1**, dando lugar a los intermedios **A** y **A'**. La carbometalación del primer enlace C=C conduciría a un segundo intermedio (**B**, **B'**), que isomerizaría a un complejo oxa- π -alil- Rh^I (**C**, **C'**) en el cual el metal se encontraría ya coordinado con el segundo enlace C=C. La minimización de interacciones estéricas en la formación del esqueleto de indano, supondría, por una parte, la minimización de la tensión alílica en el nucleófilo (complejo oxa- π -alil- Rh^I), y por otra, la minimización de las interacciones estéricas en la aproximación de éste al carbono β del sistema carbonílico α,β -insaturado que actúa como electrófilo. Dicha minimización de efectos tendría lugar favorablemente en una aproximación de tipo *lk* (*Si* del nucleófilo, *Si* del electrófilo), lo cual daría como consecuencia la formación mayoritaria del intermedio **D** frente a **D'**, y por consiguiente, tras protonación, la formación mayoritaria de los compuestos **2**. Este camino de reacción sería el preferido para grupos con elevado volumen estérico (**1b**; $R^1 = R^2 = \text{Ph}$ o **1c**; $R^1 = \text{Ph}$, $R^2 = \text{Me}$) y compuestos $R^3\text{B(OH)}_2$ altamente reactivos ($R^3 = \text{alquenilo}$ y $R^3 = \text{Ph}$ o Ar electrodonador sin impedimento estérico en *orto*).



Esquema 5

b) Ruta *b*. (Esquema 6)

Alternativamente, la especie $R^3-Rh^I L_n$ podría coordinarse con uno solo de los dobles enlaces del sustrato de partida **1**, dando lugar al intermedio **E**. La carbometalación del enlace C=C conduciría a un segundo intermedio **F**, que isomerizaría a un complejo oxa- π -alil- Rh^I **G** (Esquema 6).



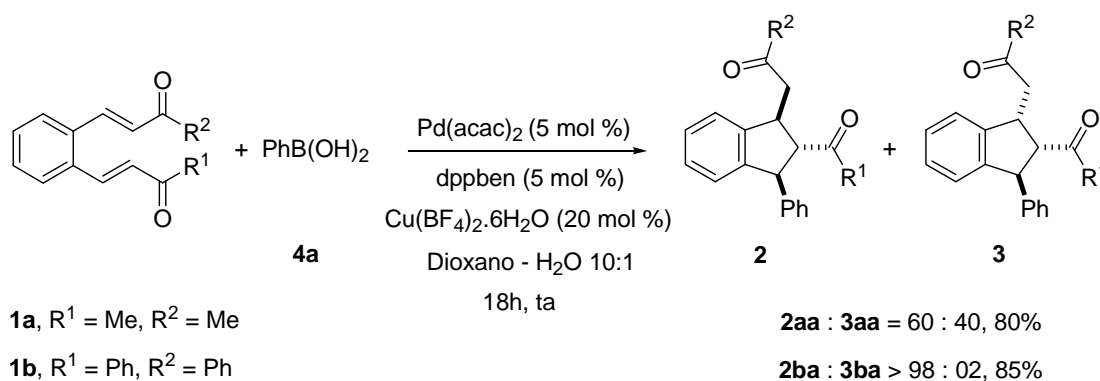
Esquema 6

A diferencia del caso precedente, la coordinación del metal con el segundo enlace C=C, requisito previo para la adición de Michael intramolecular, tendría lugar a este nivel, y podría ocurrir por ambas caras diastereotópicas del carbono β del enlace C=C que actuará como electrófilo, con formación de los intermedios **C** y **C'**. Ello se traduciría en una disminución de la diastereoselectividad en la formación del segundo enlace C-C.

Este camino de reacción sería predominante para los compuestos $R^3B(OH)_2$ poco reactivos (R^3 = arilo electrodeficiente o estéricamente impedido) cuando, adicionalmente, ambos sustituyentes R^1 y R^2 son poco voluminosos ($R^1 = R^2 = CH_3$). Cabe destacar que, en algunos de estos casos (compuestos **2ad**, **2ae**) se observó, adicionalmente, la formación de los correspondientes productos de adición conjugada sin ciclación (compuestos **5'ae**, **5'af**), consecuencia de la protonación del intermedio **G** previo a su complejación con el enlace C=C para dar lugar a los intermedios **C** y **C'**.

Una vez terminado este estudio, se llevó a cabo, con el mismo método descrito previamente, la síntesis de estos compuestos **2** o **3** a escala preparativa. Además, como se observaron elevadas diastereoselectividades al partir del sustrato **1b** ($R^1 = R^2 = Ph$) y elevadas regioselectividades al partir de **1c** ($R^1 = Ph$, $R^2 = Me$); se pensó en la posibilidad de que la reacción pudiera tener lugar con menor cantidad de catalizador que la empleada hasta el momento (5% de $[Rh(cod)_2]BF_4$). Así, tomando el ácido fenilborónico (1.5 equiv) como ejemplo, la reacción con **1b** en presencia de 1% de $[Rh(cod)_2]BF_4$ y $Ba(OH)_2 \cdot H_2O$ (1 equiv) en dioxano- H_2O (10:1) como disolvente, transcurrió con un rendimiento del 85% para dar lugar a **2ba** como único diastereómero. Sin embargo, cuando esto mismo se intentó sobre **1c** ($R^1 = Ph$, $R^2 = Me$), el rendimiento de la reacción decayó hasta un 50%.

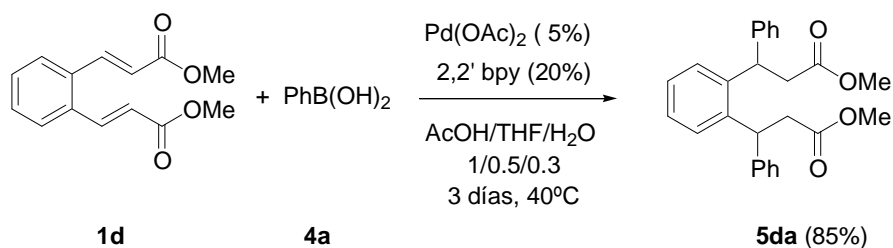
A escala preparativa se ensayó la reacción con complejos dicatiónicos de Pd^{II} , más económicos que los de Rh^I . La reacción de **1b** ($R^1 = R^2 = Ph$) con ácido fenilborónico (1.5 equiv) **4a** en presencia de 5 mol % de $Pd(acac)_2$, 5 mol % de dppben y 20 mol % de $Cu(BF_4)_2 \cdot 6H_2O$ en dioxano- H_2O (10:1) condujo al producto tándem **2ba** como único diastereómero con un rendimiento del 85%, mientras que en estas condiciones, con el sustrato de partida **1a** ($R^1 = R^2 = Me$), se obtuvo una mezcla 60:40 de los diastereómeros **2aa** y **3aa** (Rendimiento 80%) (Esquema 7).



Esquema 7

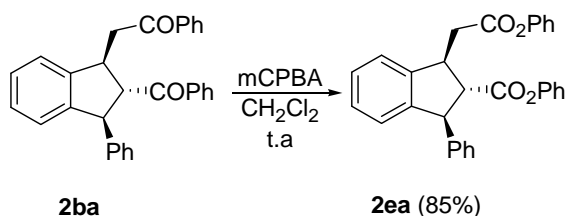
Este resultado nos llevó a pensar en la posibilidad de invertir la proporción de diastereómeros para obtener los isómeros **3** como productos mayoritarios. Se hicieron distintos ensayos empleando **1a** como material de partida, variando tanto el disolvente como la fosfina empleada o adicionando cantidades catalíticas de ácido o base en el medio. También se modificó el tipo de catalizador de paladio utilizado, empleando nuevos sistemas catalíticos. En la mayoría de los casos se obtuvieron los productos tándem con rendimientos elevados, aunque la diastereoselectividad de las reacciones en ningún caso superó las obtenidas con Rh^{I} ni se consiguió invertir totalmente a favor del compuesto **3aa**.

La extrapolación de las reacciones tándem con cetonas (**1a-c**) al caso del ester **1d** se tradujo en la formación de mezclas de reacción complejas (catalizadores de Rh^{I}) o a la falta de reactividad (catalizadores de Pd^{II}). Tan sólo se consiguió reacción alguna al adicionar 3 equiv de PhB(OH)_2 **4a** en presencia de Pd(OAc)_2 (5 mol %), 2,2' bpy (20 mol %) y una mezcla $\text{AcOH/THF/H}_2\text{O}$ (1/0.5/0.3) durante 3 días a 40 °C. Sin embargo, el producto obtenido fue el de doble adición **5da** (Esquema 8), aislado como único diastereómero.



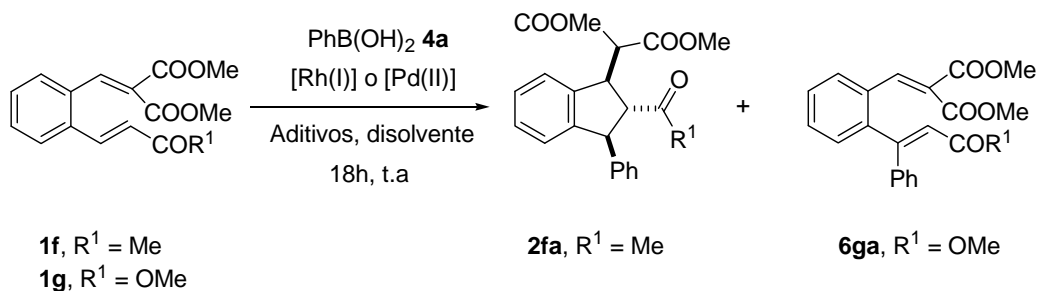
Esquema 8

Desde el punto de vista sintético, la extensión del procedimiento al caso de ésteres se solucionó mediante la transformación de las cetonas **2b** ($R^1 = R^2 = \text{Ph}$) en los ésteres **2e** ($R^1 = R^2 = \text{OPh}$) empleando la oxidación de Baeyer-Villiger (Esquema 9).



Esquema 9

Con el fin de valorar el efecto que ejerce la presencia de dos grupos éster atractores de electrones frente a uno, se sintetizaron los compuestos **1f** y **1g** (Esquema 10).



Esquema 10

Al hacer reaccionar el sustrato **1f** ($R^1 = \text{Me}$) tanto con catálisis de Rh^{I} como de Pd^{II} , se obtuvo el producto de adición conjugada - Michael intramolecular **2fa** diastereoselectivamente. Sin embargo, al llevar a cabo estos mismos ensayos con **1g** ($R^1 = \text{OMe}$), se observó de nuevo una mezcla compleja de productos además de **1g** sin reaccionar en lugar del producto tándem esperado. La adición de PhB(OH)_2 **4a** sobre **1g** en presencia de Pd(OAc)_2 (5 mol %), 2,2'-bpy (20 mol %), y como disolvente una mezcla $\text{AcOH/THF/H}_2\text{O}$ (1/0.5/0.3) durante 3 días a 40°C , condujo con un 69% de rendimiento al producto Heck **6ga**, con adición del fenilo sobre la cadena lateral del monoéster.

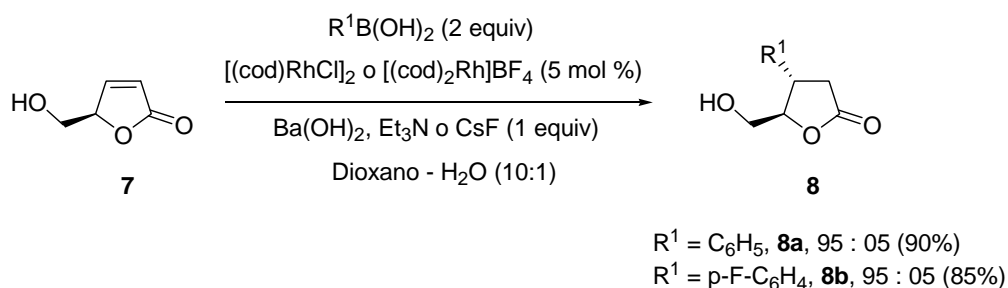
Estos resultados ponen de manifiesto el predominio de los efectos estéricos frente a los electrónicos en la consecución de los productos tándem, ya que la adición inicial de la especie Ph-M , obtenida mediante transmetalación del ácido borónico precursor, no tuvo

lugar sobre la cadena alquénica con mayor carácter electrodeficiente, sino sobre la menos impedida estéricamente.

6.2. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas

En este capítulo (*Capítulo II*), además de poner de manifiesto la importancia de las muricatacinas y sus análogos, y de describir las distintas estrategias empleadas para su síntesis, se ha desarrollado un nuevo método de síntesis estereoselectivo para la (-)-7-oxamuricatacina, y se ha conseguido obtener, mediante catálisis estereoselectiva de Rh^{I} , δ -hidroxi- γ -butenolidas sustituidas en posición β con grupos arilo y alquenilo sin necesidad de protección de los grupos OH libres presentes en los sustratos de partida.

Para ello, en primer lugar, centramos nuestra atención en la butenolida **7**. Se llevaron a cabo ensayos para optimizar las condiciones de reacción de dicho compuesto con ácidos borónicos de forma estereoselectiva mediante catálisis de Rh^{I} (Esquema 12).

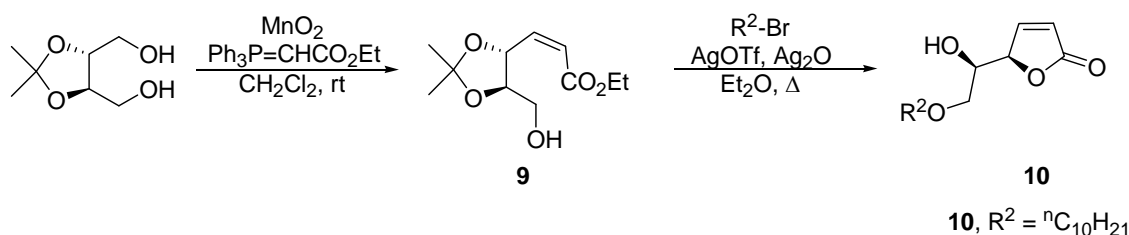


Esquema 12

Tras emplear distintas bases, catalizadores de Rh^{I} y disolventes, se llegó a la conclusión de que tanto con $\text{Ba}(\text{OH})_2$, NEt_3 o CsF como bases y con $[(\text{cod})\text{RhCl}]_2$ o $[(\text{cod})_2\text{Rh}]\text{BF}_4$ como catalizadores las diastereoselectividades y rendimientos observados fueron buenos, sin apreciarse diferencias entre unos y otros. La mezcla de disolventes óptima resultó ser dioxano- H_2O (10:1). Cuando se incrementó la cantidad de H_2O presente en el medio de reacción, hubo pérdidas de rendimiento y de diastereoselectividad. Los resultados obtenidos se extendieron al ácido *p*-fluorfenilborónico, como ejemplo de ácido borónico sustituido con un grupo atractor de electrones. En todos los casos tuvo lugar

mayoritariamente la formación del isómero *trans* **8**, con diastereoselectividades mayores que las observadas previamente para los compuestos **8** cuando se partía de (4*S*)-(E)-4,5-dihidroxipent-2-enoato de metilo.¹ Este resultado es de notable interés, ya que la butenolida **7** se ha empleado como material de partida para síntesis estereocontrolada de moléculas con múltiples centros estereogénicos. La mayoría de los métodos utilizados hasta el momento requieren protección del grupo hidroxilo, mientras que con las presentes condiciones de reacción se evita dicha protección.

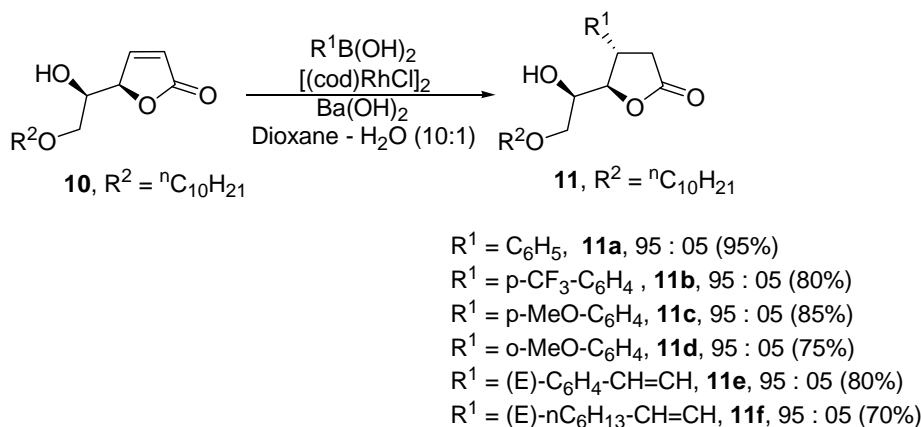
A continuación, se sintetizó la butenolida **10**, a partir de (-)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-treitol en dos pasos. El primero de ellos consistió en una monooxidación y reacción de Wittig *Z*-selectiva para dar lugar a **9** en una única etapa de reacción. El segundo fue la reacción de **9** con bromuro de decilo en presencia de AgOTf y Ag₂O, en un proceso tándem de eterificación - hidrólisis del acetal - lactonización (Esquema 13).



Esquema 13

Bajo las condiciones optimizadas para la reacción de la butenolida **7** con ácido fenilborónico, se llevaron a cabo reacciones de **10** con distintos ácidos arilborónicos (donadores o atractores de electrones, presencia de sustituyentes en orto) y con ácidos vinilborónicos. En todos los casos se generaron los compuestos **11** 3,4-*trans* (Esquema 14).

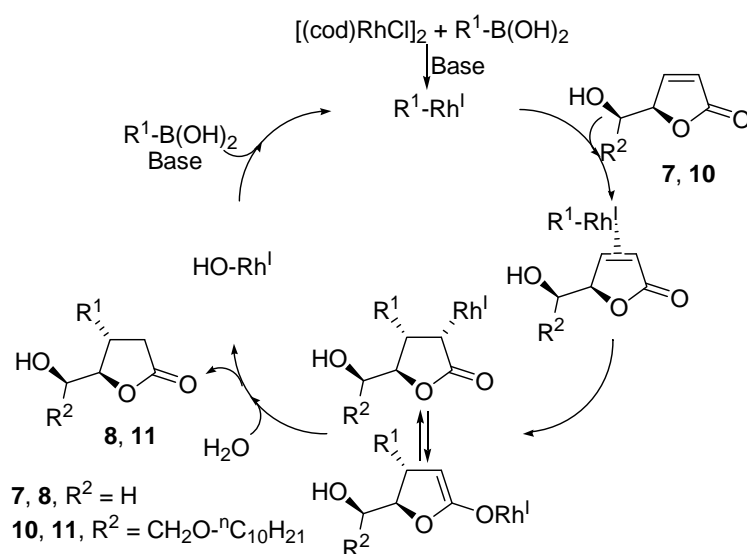
¹ Segura, A.; Csáky, A. G. *Org. Lett.* **2007**, 9, 3667.



Esquema 14

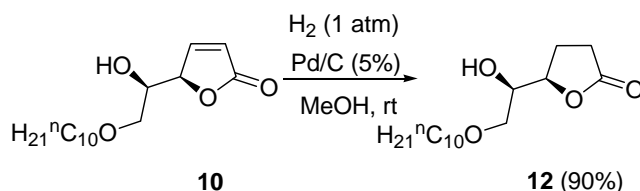
La diastereoselectividad de la reacción puede explicarse (Esquema 15) mediante la complejación de la especie $\text{R}^1\text{-Rh}^{\text{I}}$ con el doble enlace carbono-carbono de los sustratos **7** o **10** y posterior formación de los intermedios oxa- π -alil- Rh^{I} . La adición del nucleófilo por la cara diastereotópica menos impedida del ciclo conduce a los productos finales **8** o **11** con estereoquímica relativa *trans* entre el nuevo sustituyente en posición β y la cadena inicial γ -hidroxílica. En trabajos previos se ha comprobado que en ocasiones, las adiciones conjugadas de nucleófilos a δ -hidroxi- γ -butenolidas pueden tener lugar con racemización en la posición γ , debido a la posibilidad de desprotonación-protonación de los materiales de partida.² No fue este nuestro caso, ya que no se observó un aumento en la formación de otro diastereómero distinto de **11** tras llevar a cabo las adiciones de fenilborónico catalizadas por Rh^{I} al compuesto **10**.

² Fazio, F.; Scheneider, M. P. *Tetrahedron: Asymmetry* **2000**, *11*, 1869.



Esquema 15

Como complemento, se sintetizó la 7-oxamuricatacina (**12**) por reducción del doble enlace de **10** (H_2 , Pd/C, MeOH). Por consiguiente, fue posible obtener la (-)-7-oxamuricatacina (**12**) a partir del 2,3-di-*O*-isopropilidentreitol (Esquema 16) en tan solo tres etapas de reacción.

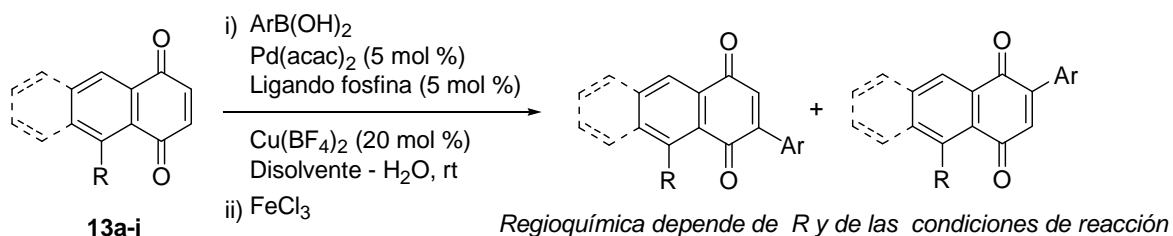


Esquema 16

6.3. Funcionalización regioselectiva de 1,4-quinonas benzofusionadas

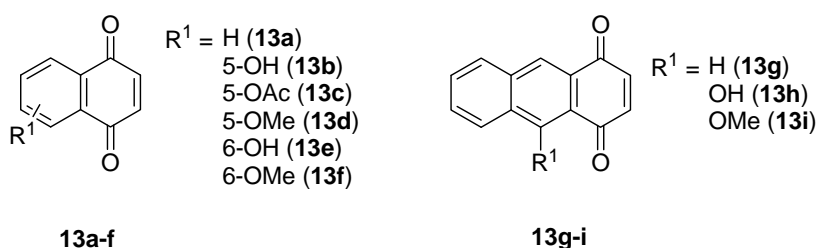
En este capítulo (*Capítulo III*) se ha abordado en primer lugar la arilación directa de 1,4-quinonas benzofusionadas mediante adición de ácidos borónicos catalizada por compuestos dicatiónicos de Pd^{II} en condiciones de reacción suaves. Principalmente se ha prestado atención a tres situaciones en las que otros grupos de investigación habían encontrado dificultades (Esquema 17), como la posibilidad de emplear ácidos borónicos

deficientes en electrones, la regioselectividad de la reacción al utilizar quinonas de partida no simétricas, y la tolerancia de grupos OH libres en las condiciones de reacción empleadas.



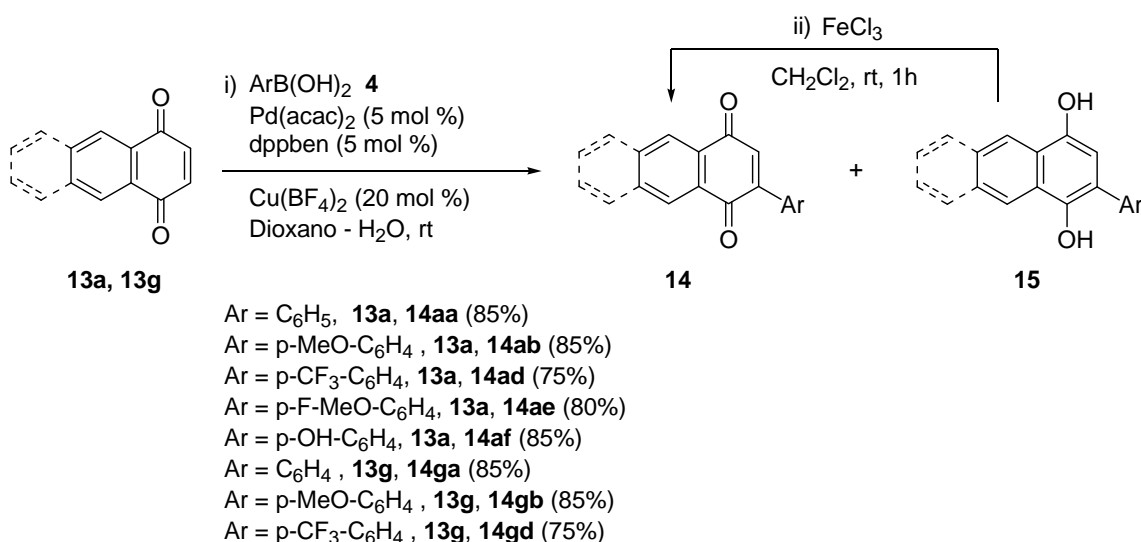
Esquema 17

Los quinonas y los ácidos borónicos empleados en este estudio se recogen en el Esquema 18.



Esquema 18

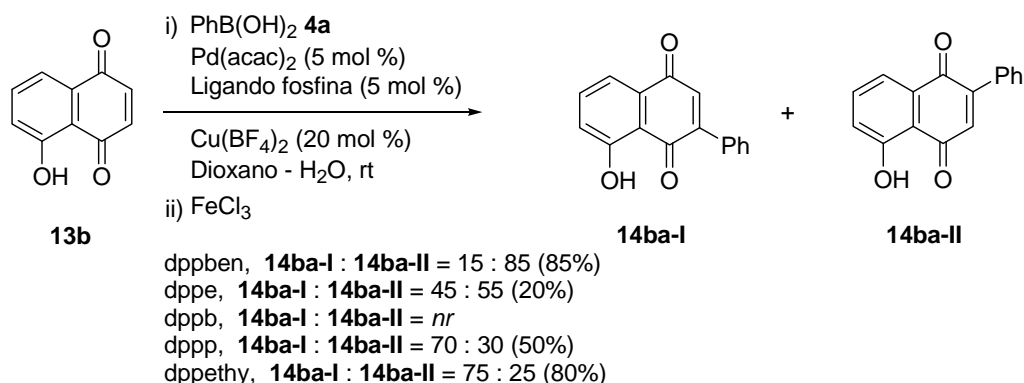
Tras llevar a cabo la optimización de las condiciones de reacción para la 1,4-naftoquinona **13a** y ácido fenilborónico **4a** (1.5 equiv), se concluyó que Pd(acac)₂ (5 mol %), 1,2-bis(difenilfosfino)benceno (dppben, 5 mol%) y Cu(BF₄)₂·6H₂O (20 mol %) era la combinación óptima para generar las especies catalíticamente activas, a temperatura ambiente y utilizando como disolvente dioxano-H₂O (10:1). En estas condiciones el compuesto **14aa** se obtuvo junto con su correspondiente forma reducida **15aa**; por lo que se oxidó el crudo de reacción disuelto en CH₂Cl₂ con FeCl₃ durante 1h a temperatura ambiente para obtener **14aa** con elevado rendimiento. Estas mismas condiciones fueron las empleadas al adicionar a la 1,4-naftoquinona **13a** y a la 1,4-antraquinona **13g** otros ácidos borónicos **4** con sustituyentes tanto electrodonadores como electroattractores en posición *para*, o estéricamente impedidos. La reacción de **13a** con ácido *p*-hidroxifenilborónico **4f** mostró que no es necesaria la protección del grupo OH en el ácido borónico (Esquema 19).



Esquema 19

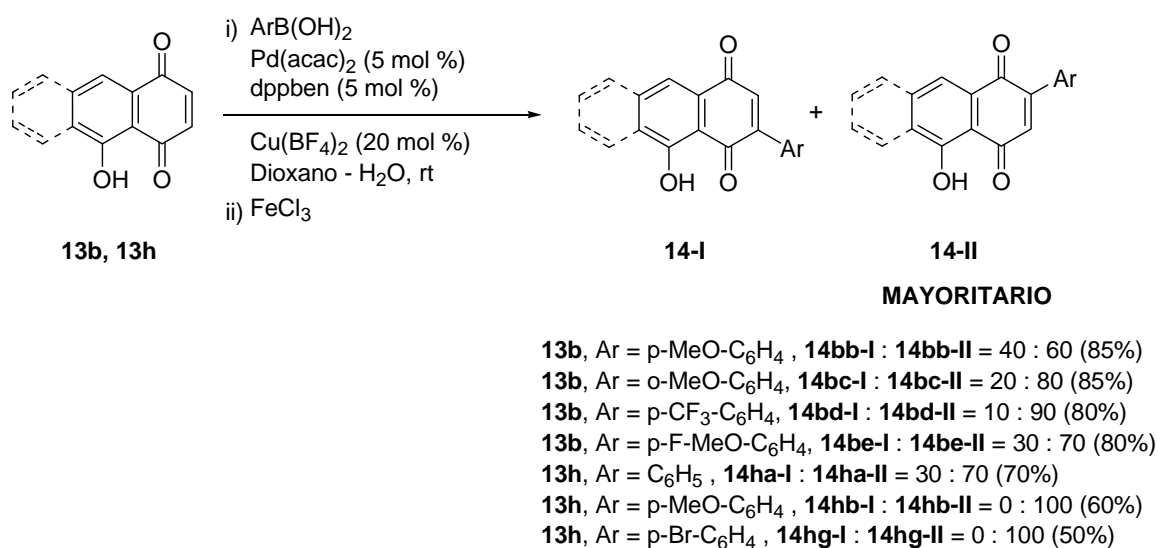
La regioquímica de la reacción entró en juego al extender el estudio a quinonas no simétricas, como las 1,4-naftoquinonas con sustituyentes en los carbonos C5 o C6 (compuestos **13b-f**) o 1,4-antraquinonas con sustituyentes en C9 (compuestos **13h-i**).

Al llevar a cabo las adiciones de ácido fenilborónico catalizadas por Pd^{2+} a la yuglona (**13b**, $\text{R}^1=\text{OH}$), observamos que la reacción era tolerante también respecto de la presencia de grupos OH fenólicos libres en la quinona. En este caso, en los espectros de ^1H -RMN de los crudos de reacción antes de la oxidación con FeCl_3 se observaron proporciones variables de las formas oxidadas y sus correspondientes formas reducidas (formas leuco). Tras la oxidación de la mezcla de reacción no hubo modificación de la proporción de regioisómeros observada inicialmente, ni tampoco la hubo al oxidar independientemente las formas leuco aisladas. Con el fin de aumentar aún más la regioselectividad de la reacción en el caso del compuesto **13b**, se ensayaron varias combinaciones de ligandos y disolventes. Tanto al cambiar de disolvente como al modificar el ligando fosfino fijando la mezcla dioxano-agua 10:1, se observaron variaciones en la regioselectividad de la reacción; pero en ningún caso a favor de **14ba-II**. Merece la pena destacar que la reacción con dppe (1,2-bis(difenilfosfino)etano) como ligando transcurrió con bajo rendimiento y que no se observó reacción alguna en presencia de dppb (1,4-bis(difenilfosfino)butano). Sin embargo, al usar dppp (1,3-bis(difenilfosfino)propano) hubo inversión de la regioquímica a favor de **14ba-I** aunque el rendimiento fue muy bajo. El empleo de dppethy (1,2-bis(difenilfosfino)etileno) nos permitió obtener **14ba-I** como isómero mayoritario con buen rendimiento (Esquema 20).



Esquema 20

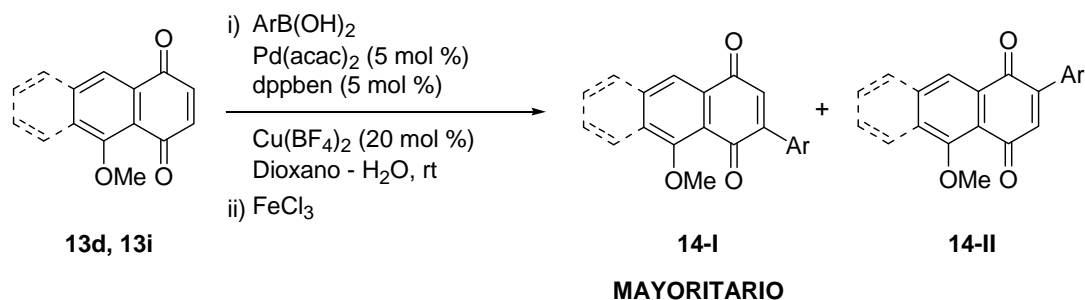
Por tanto, manteniendo fijas las condiciones iniciales se ensayaron distintos tipos de ácidos arilborónicos a las quinonas **13b** y **13h**. En todos los casos se obtuvo mayoritariamente el isómero **14-II** correspondiente (Esquema 21).



Esquema 21

Cuando la quinona de partida se funcionalizó con un grupo acetoxilo en posición 5 (**13c**), la reacción no transcurrió selectivamente. Sin embargo, cuando los grupos OH libres presentes en **13b** y **13h** se sustituyeron por grupos metoxilo (**13d** y **13i** respectivamente), la regioquímica se invirtió totalmente a favor de **14-I**. Por tanto, esta regioselectividad es complementaria a la observada para **13b** y **13h**.

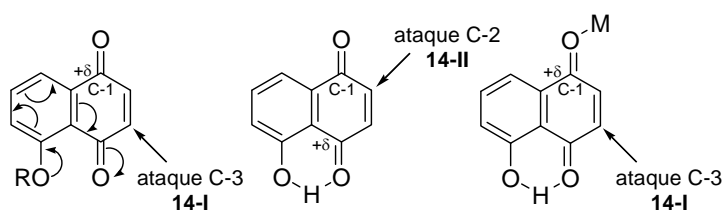
De nuevo con **13d** y **13i** se ensayaron distintos ácidos borónicos **4**, obteniéndose en todos los casos el isómero **14-I** mayoritariamente (Esquema 22).



13d, Ar = C₆H₅, **14da-I** : **14da-II** = 95 : 05 (90%)
13d, Ar = p-MeO-C₆H₄, **14db-I** : **14db-II** = 95 : 05 (90%)
13d, Ar = p-CF₃-C₆H₄, **14dd-I** : **14dd-II** = 100 : 0 (80%)
13d, Ar = p-Br-C₆H₄, **14dg-I** : **14dg-II** = 70 : 30 (85%)
13i, Ar = C₆H₅, **14ia-I** : **14ia-II** = 80 : 20 (85%)
13i, Ar = p-MeO-C₆H₄, **14ib-I** : **14ib-II** = 65 : 35 (85%)
13i, Ar = p-CF₃-C₆H₄, **14id-I** : **14id-II** = 100 : 0 (85%)

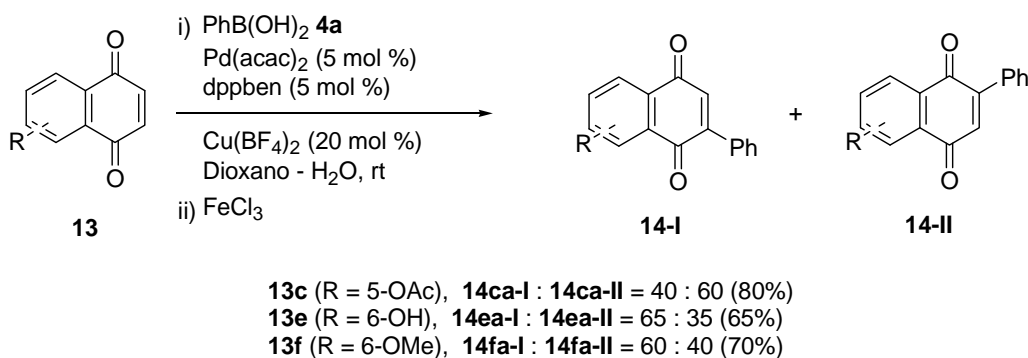
Esquema 22

El control de la regioquímica en las reacciones de adición nucleófila a las 1,4-naftoquinonas se atribuyó a los efectos electrónicos ejercidos por los sustituyentes del anillo bencénico. Así, la presencia de un sustituyente donador de electrones en C5 hace al carbonilo presente en C4 menos electrodeficiente que el de la posición C1, debido a la deslocalización electrónica. La electrodeficiencia del C1 se transfiere al C3, lo cual conduce preferentemente al ataque nucleófilo en esa posición (formación de los compuestos **14-I**). La donación electrónica del grupo metilo es mayor que la del acetilo. Sin embargo, el C4 se activa por quelación interna del grupo OH. Esto invertiría la situación, haciendo al C2 más electrodeficiente, obteniéndose en este caso mayoritariamente los compuestos **14-II** (Esquema 23).



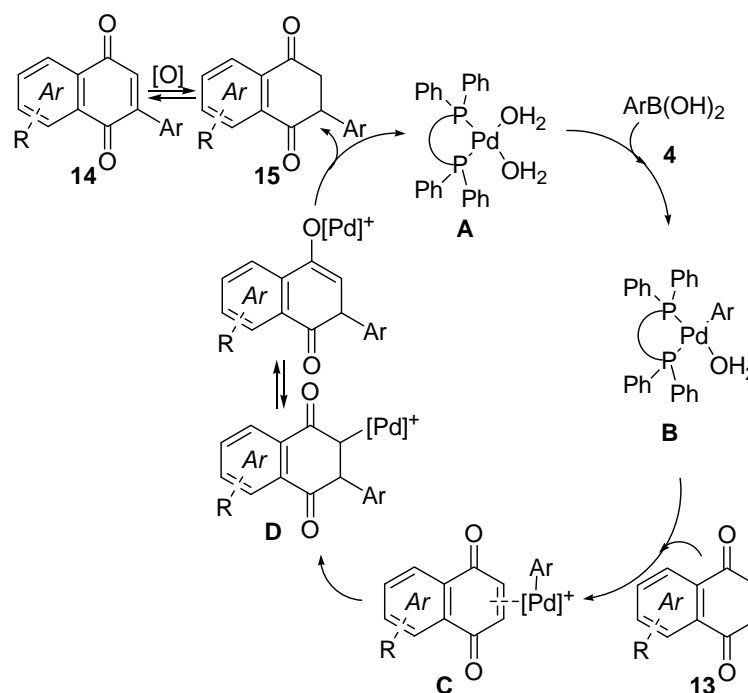
Esquema 23

Nuestros resultados muestran que la regioquímica de la adición de ácidos arilborónicos a derivados de la yuglona catalizada por especies dicatiónicas de Pd^{II} no sólo depende de la estructura electrónica de la quinona, sino que varía con la naturaleza del catalizador. Esto podría explicarse por coordinación del grupo carbonilo menos impedido (C1) con las especies catiónicas menos impedidas (ligandos dppp y dppethy), lo que haría al C3 más electrodeficiente.



Esquema 24

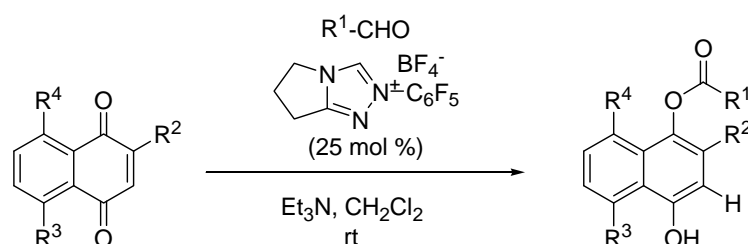
En el caso de las 1,4-naftoquinonas sustituidas en posición C6 (**13e**, **13f**), se observaron bajas regioselectividades (Esquema 24). Por tanto la presencia de un sustituyente lejano tiene poca influencia en la regioselectividad de la arilación. Se propone en el esquema 25 un posible curso de reacción.



Esquema 25

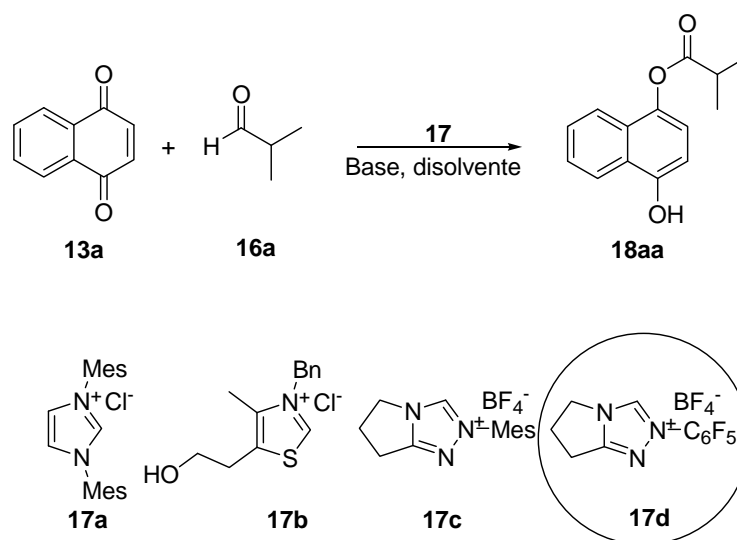
Primero, la especie dicatiónica de Pd^{II} **A** se forma por reacción *in situ* de $\text{Pd}(\text{acac})_2$, el ligando bisfosfínico y $\text{Cu}(\text{BF}_4)_2 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$. Dicha especie transmetaliza con los ácidos arilborónicos **4** para generar las especies catiónicas arilpaladio (II) **B**. A continuación tiene lugar su coordinación al doble enlace $\text{C}=\text{C}$ de la quinona **13** para formar **C**. Posteriormente se produce la adición conjugada regioselectiva de las especies arilpaladio al sistema α,β -insaturado para dar lugar a los enolatos de Pd^{II} catiónicos **D**. La protonación en disolventes acuosos conduce a las formas leuco **15** junto a la regeneración de la especie dicatiónica catalíticamente activa. El compuesto **14** se encuentra en equilibrio con las quinonas **15** por oxidación al aire.

En segundo lugar, en este capítulo se estudió la síntesis de derivados de 1,4-dihidroxi-naftalenos monoacilados mediante hidroacilación conjugada catalizada por NHC de 1,4-naftoquinonas (Esquema 26).



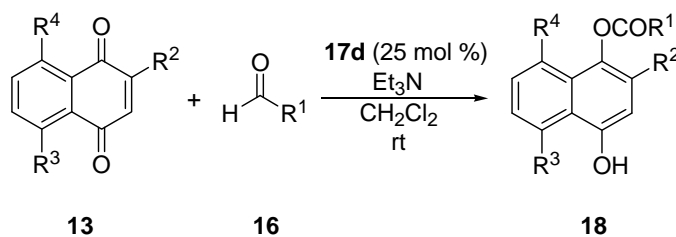
Esquema 26

Se optimizaron las condiciones de la reacción entre la 1,4-naftoquinona **13a** y el isobutiraldehído **16a** (Esquema 27). De entre las distintas sales de azolio ensayadas, tan sólo tuvo lugar la reacción cuando se empleó como catalizador la sal de pentafluorofeniltiazolio **17d**, mientras que con las de imidazolio **17a**, con las de tiazolio **17b** o las de mesitiltiazolio **17c** no se observó reacción alguna. Los resultados óptimos se obtuvieron cuando se empleó NEt_3 como base y CH_2Cl_2 como disolvente.



Esquema 27

Posteriormente, la reacción se generalizó con éxito para varios tipos de aldehídos (alifáticos, alicíclicos, aromáticos, insaturados) y se estudió la regioselectividad de la reacción utilizando 1,4-quinonas de partida no simétricas (Esquema 28).

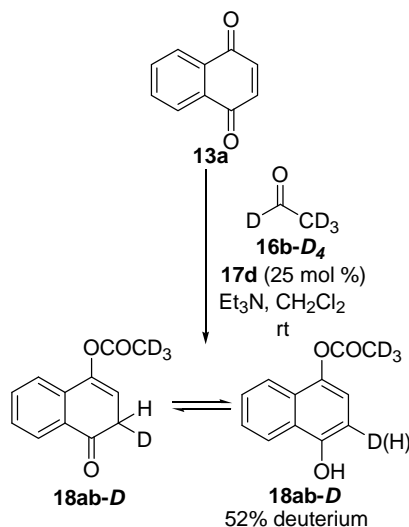


13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16b** ($R^1 = \text{Me}$), **18ab** (75%)
13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16c** ($R^1 = \text{ciclopropilo}$), **18ac** (80%)
13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16d** ($R^1 = o\text{-Br-C}_6\text{H}_4$), **18ad** (70%)
13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16e** ($R^1 = \text{CH=CH-Me}$), **18ae** (80%)
13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16f** ($R^1 = \text{CH=C(Me)}_2$), **18af** (60%)
13a ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16g** ($R^1 = \text{CH=CHCH=CHMe}$), **18ag** (65%)
13j ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{OMe}$), **16a** ($R^1 = i\text{Pr}$), **18ja** (80%)
13k ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16a** ($R^1 = i\text{Pr}$), **18ka** (75%)
13k ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$), **16e** ($R^1 = \text{CH=CH-Me}$), **18ke** (70%)
13d ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$), **16a** ($R^1 = i\text{Pr}$), **18da** (75%)
13d ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$), **16d** ($R^1 = o\text{-Br-C}_6\text{H}_4$), **18dd** (70%)
13d ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$), **16e** ($R^1 = \text{CH=CH-Me}$), **18de** (70%)
13l ($R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$), **16a** ($R^1 = i\text{Pr}$), **18la** (65%)

Esquema 28

Se observó en todos los casos el compuesto monoacilado **18** como único producto. Este resultado es llamativo desde el punto de vista sintético en el caso de las quinonas **13k** ($R^2 = \text{Me}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$) y **13l** ($R^2 = \text{Ph}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$), ya que los productos obtenidos son los regioisómeros más impedidos. También en el caso de la quinona **13d** ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{OMe}$, $R^4 = \text{H}$) se observó elevada regioselectividad a favor de **18**. Tan sólo en el caso de hacer reaccionar la naftoquinona **13a** con **16e** ($R^1 = \text{CH=CH-Me}$) se aisló una pequeña cantidad (10%) de producto diacilado **19**.

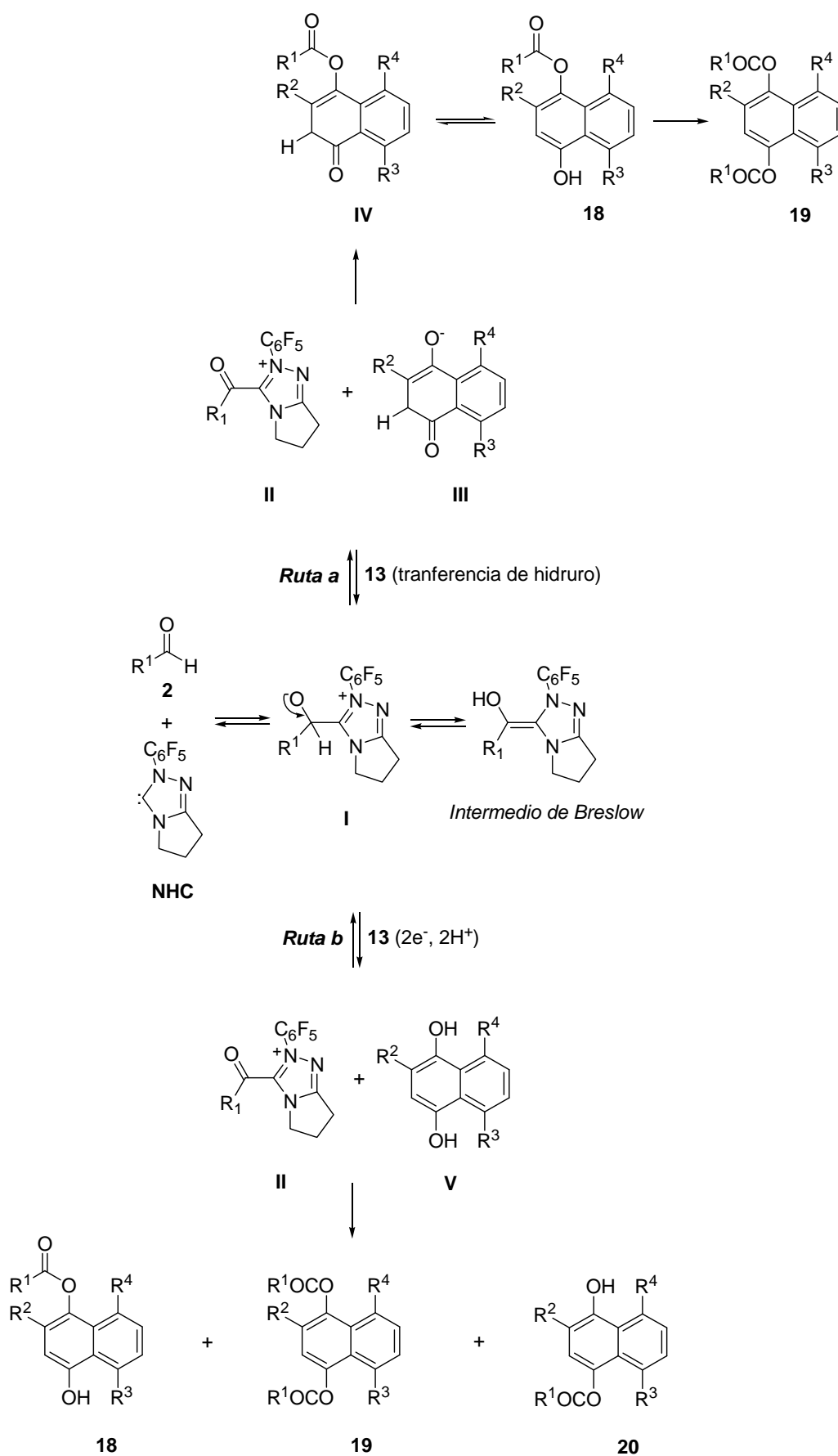
Con objeto de proponer un curso mecanístico para la reacción, esta se llevó a cabo a partir de la quinona **13a** ($R^2 = \text{H}$, $R^3 = \text{H}$, $R^4 = \text{H}$) con acetaldehído deuterado (**16b-D4**). La reacción tuvo lugar con una incorporación de deuterio del 52% en el C3 del producto **18ab-D** (Esquema 29).



Esquema 29

Los resultados obtenidos concuerdan con un mecanismo de transferencia de hidruro a partir del intermedio **I** y posterior acilación (Esquema 30, ruta a). Las 1,4-naftoquinonas **13**, con propiedades redox y facilidad para la adición conjugada de nucleófilos, pueden contribuir a una transferencia de hidruro 1,4 desde el intermedio **I**, generándose el acilazolio **II** y el intermedio **III**. La acilación rápida de **III** por **II** da lugar a **IV**, que tautomeriza a **18**. La acilación de **18** con **II** podría tener lugar para dar el compuesto diacilado **19** como producto minoritario de la reacción.

Otra posibilidad es un mecanismo de SET en el cual las quinonas actuarían como oxidantes del intermedio de Breslow (Esquema 30, ruta b). Esto generaría el intermedio acilazolio **II** y la hidroquinona **V**. La acilación de **V** con **II** debería conducir a los productos diacilados **19** como mayoritarios de la reacción, junto con los monoacilados menos impedidos **20**, y los productos observados **18** como minoritarios en la mezcla de reacción. Esta ruta se descartó por no concordar la distribución de los productos de reacción obtenida experimentalmente con la esperada.



Esquema 30

7. CONCLUSIONES

- Se ha llevado a cabo un estudio de la reacción tándem adición conjugada - Michael intramolecular a los compuestos **1**, catalizada por especies de Rh^{I} . Así, se generan dos enlaces en un solo paso de reacción, obteniéndose así indanos 1,2,3 - trisustituídos de manera altamente regio y estereoselectiva.
La regioselectividad y la diastereoselectividad de la reacción resultaron dependientes de la sustitución de las cadenas laterales del sustrato **1** (R^1 y R^2), y de la sustitución en el ácido borónico (R^3).
Los resultados óptimos, tanto en rendimiento como en diastereoselectividad, se obtuvieron para el compuesto **1b** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$), y se ha puesto a punto su síntesis a escala preparativa.
- Se ha desarrollado un nuevo método de síntesis estereoselectivo de la (-)-7-oxamuricatacina en tres pasos a partir de (-)-2,3-*O*-isopropiliden-*D*-treitol y se han obtenido mediante catálisis estereoselectiva de Rh^{I} δ -hidroxi- γ -butenolidas sustituidas en posición β con grupos arilo y alquenilo sin necesidad de protección de los sustratos de partida. Se hicieron variaciones en los sustituyentes R^1 y R^2 , obteniéndose siempre los isómeros *trans* como productos mayoritarios de la reacción.
- Se ha descrito un nuevo método de arilación de quinonas mediante adición conjugada de ácidos borónicos catalizada por especies dicatiónicas de Pd^{II} a temperatura ambiente y en presencia de aire y agua. La reacción resultó tolerante a la presencia de grupos OH libres, permitió el regiocontrol y fue eficaz para sustratos estéricamente impedidos y ácidos borónicos electrodeficientes.
- Se ha estudiado la reducción - acilación de 1,4-naftoquinonas catalizada por carbeno N-heterocíclico con aldehídos para dar lugar a derivados de 1,4-dihidroxi-naftaleno monoacilados. Este proceso tuvo lugar con elevada regioselectividad de acuerdo con un mecanismo de transferencia de hidruro - acilación electrofílica consecutiva.

- We have developed a new type of tandem annulation reaction triggered by the Rh^{I} -catalyzed conjugate addition of boronic acids followed by an intramolecular Michael reaction to compounds **1**. Two new bonds have been generated in one step. The sequence affords 1,2,3-trisubstituted indanes in a highly regio- and diastereoselective fashion.

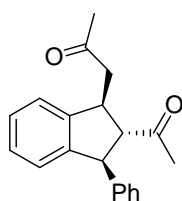
The stereochemical bias was dependent of the substitution in the lateral chains of the substrate **1** (R^1 and R^2) and the substitution in the boronic acid (R^3).

The best results related to yield and diastereoselectivity were obtained for **1b** ($\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{Ph}$) and the method has been optimized at preparative scale.

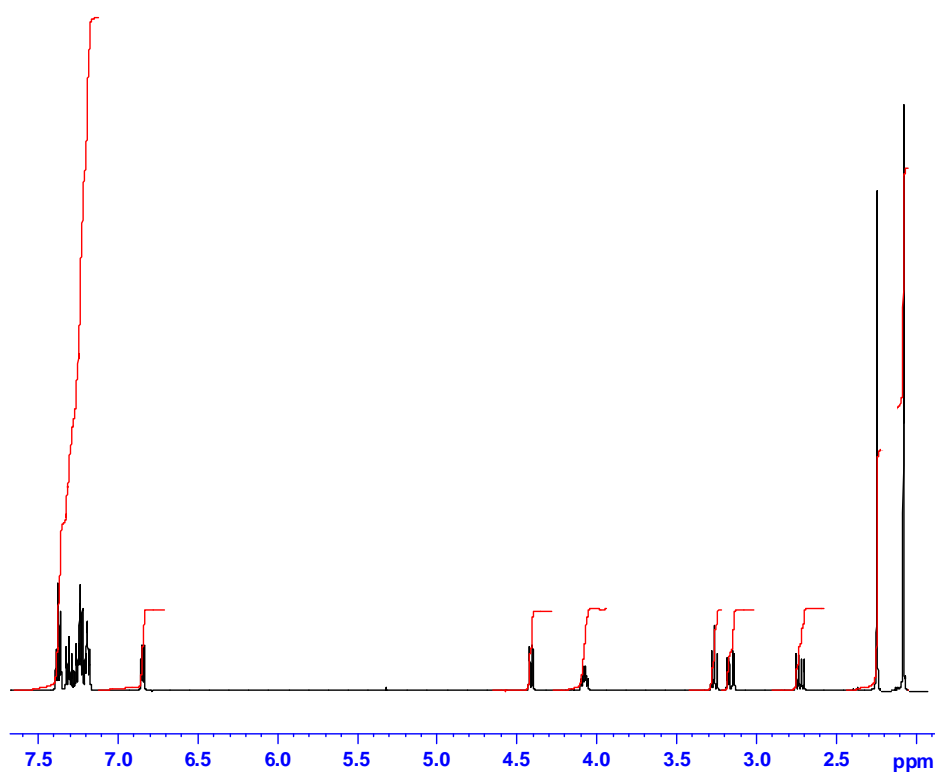
- A new method has been developed for the stereoselective synthesis of (-)-7-oxamuricatacin in three steps starting from 2,3-di-*O*-isopropylidenethreitol. δ -hydroxy- γ -butenolides substituted at the β -position by aryl and alkenyl groups have been obtained by Rh^{I} -catalyzed conjugate addition with no need of protection-deprotection steps. Variations in the R^1 and R^2 substituents afforded in all cases the corresponding *trans* isomers as the major reaction products.
- The first examples of the direct arylation of quinones by the dicationic Pd^{II} -catalyzed addition of boronic acids at room temperature in open air conditions and using water-containing solvents have been reported. The reaction was tolerant of free OH groups in either coupling partner, permitted regiocontrol, and worked efficiently for sterically hindered substrates and for electron-poor boronic acids.
- The NHC-catalyzed reduction-acylation of 1,4-naphthoquinones with aldehydes to afford monoacylated 1,4-dihydroxynaphthalene derivatives has been studied. This process took place with high regioselectivity in agreement with consecutive hydride transfer - electrophilic acylation mechanism.

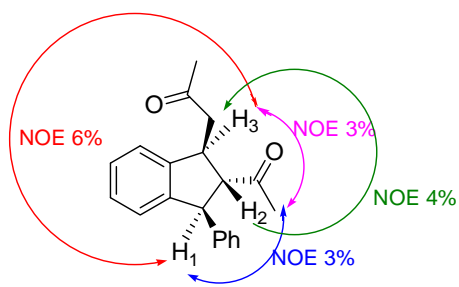
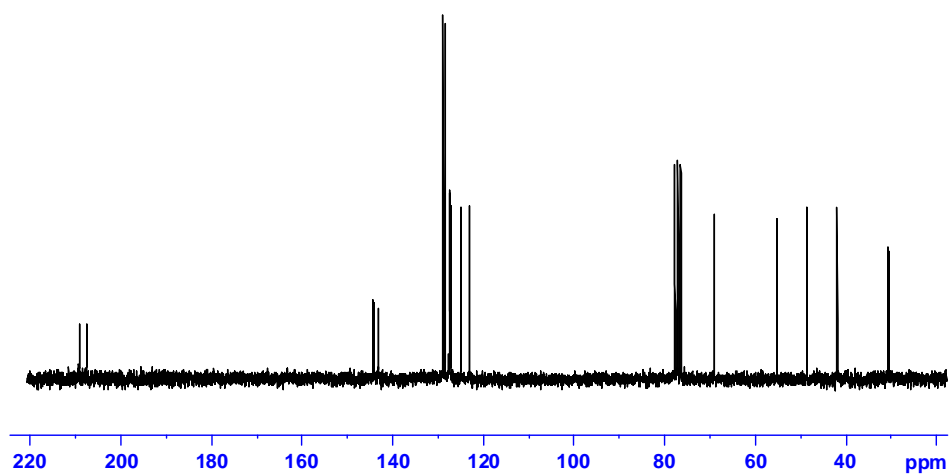
8. *ANEXO: COLECCIÓN DE ESPECTROS*

8.1 Síntesis estereoselectiva de indanos mediante reacciones tándem adición conjugada - Michael intramolecular

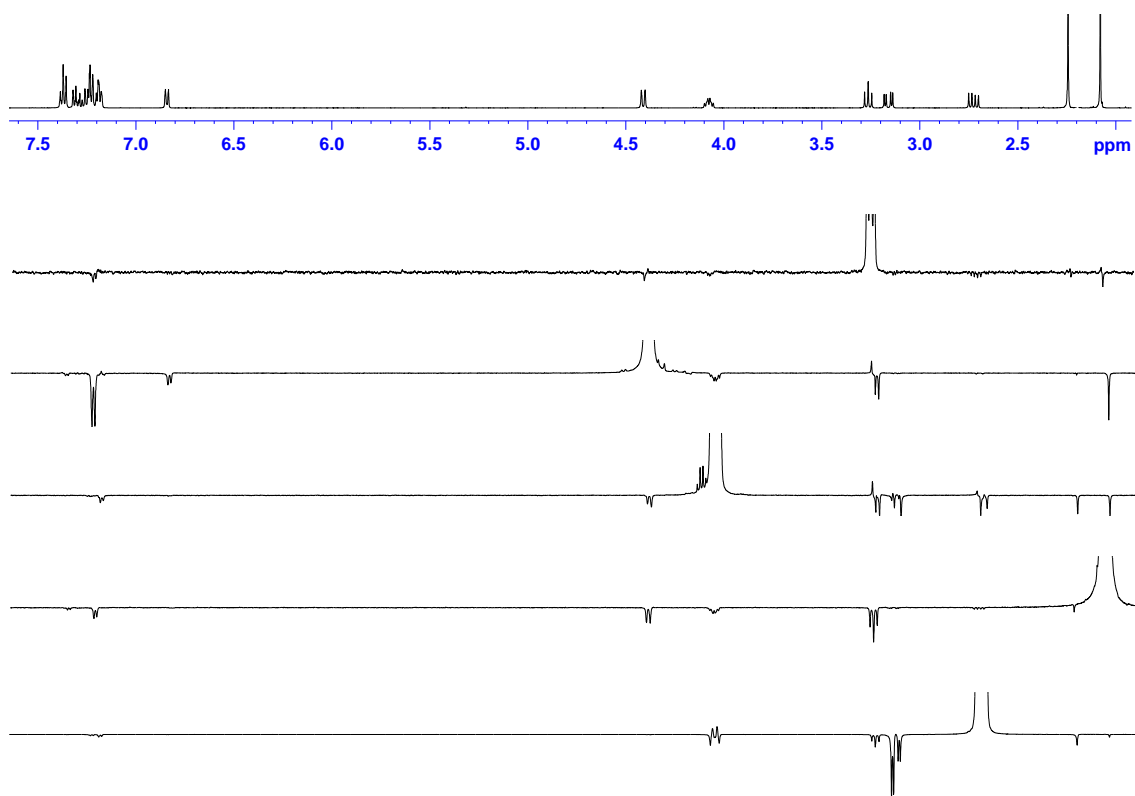


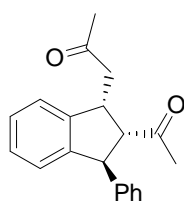
2aa



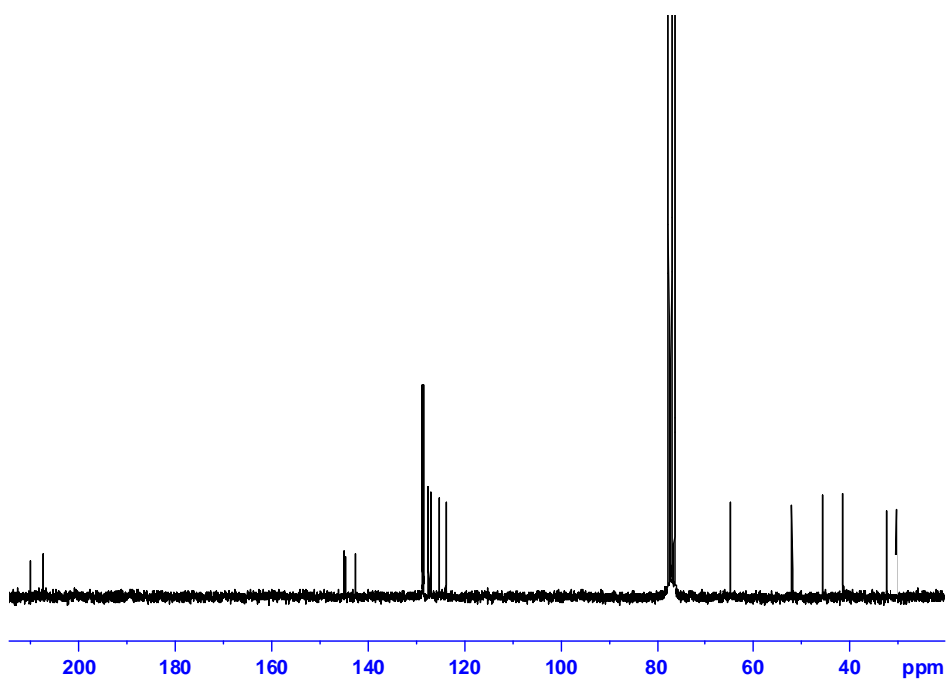
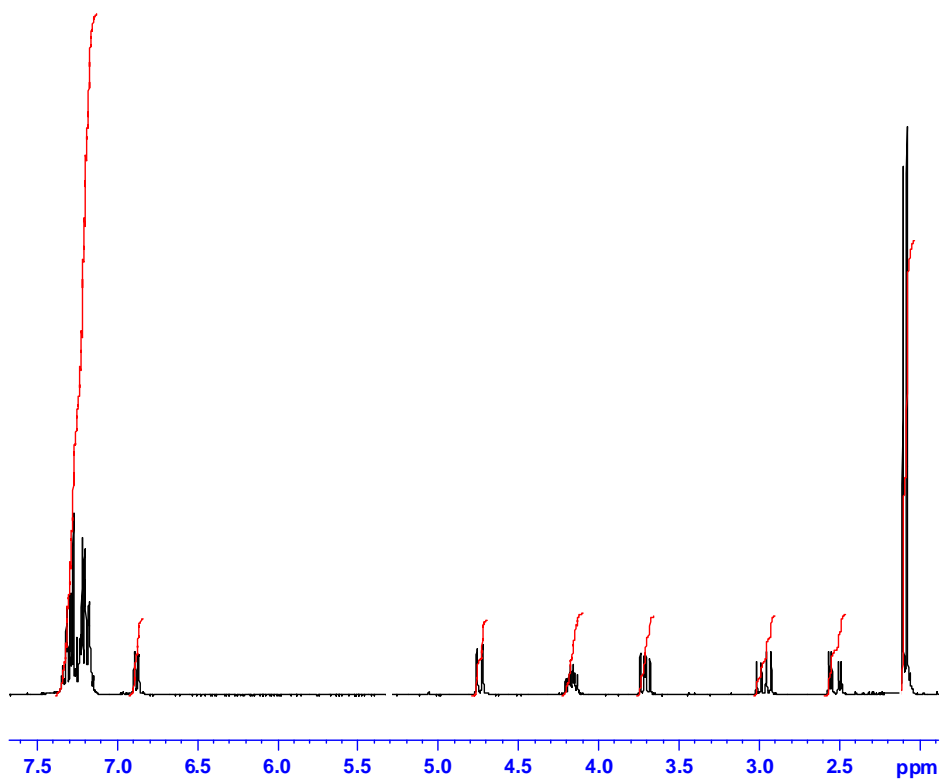


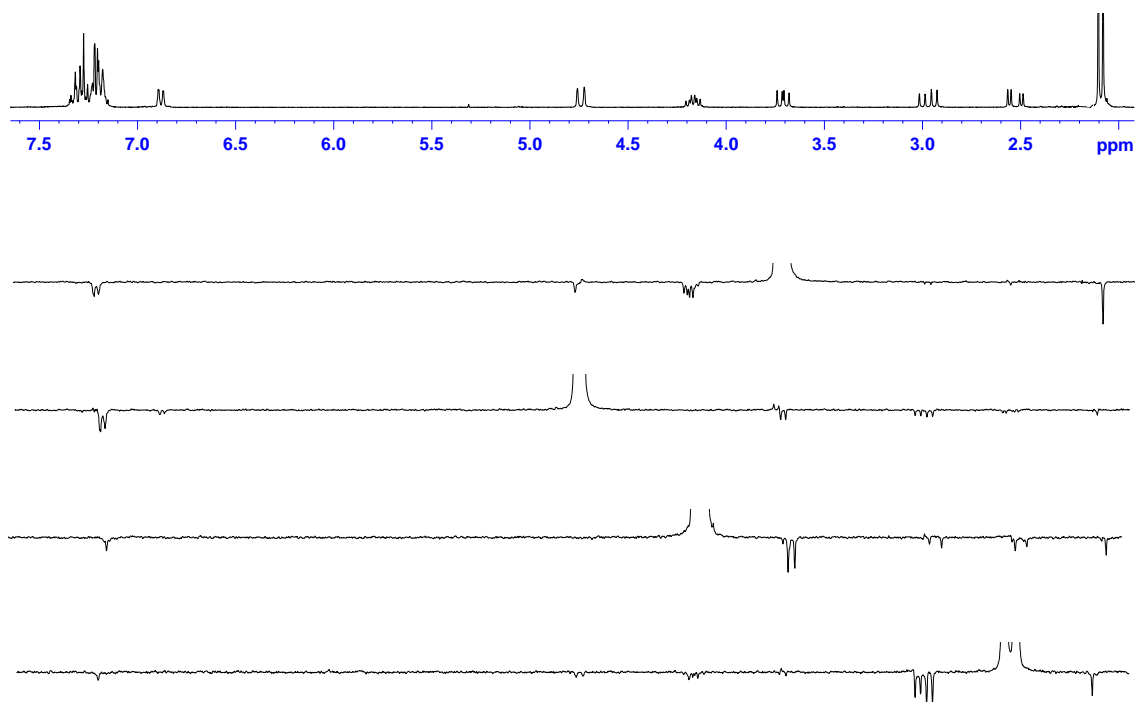
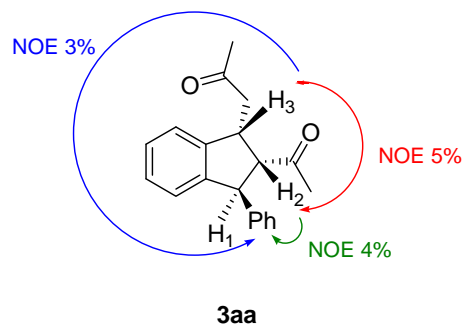
2aa

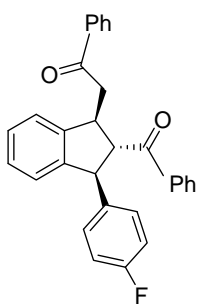




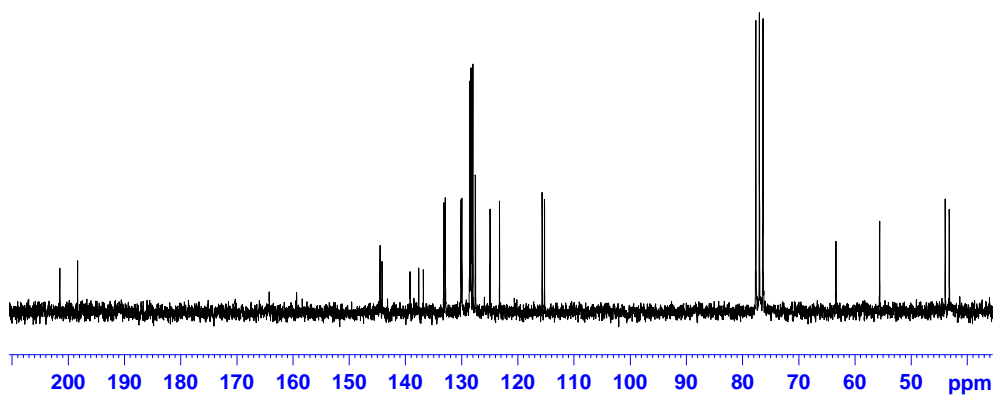
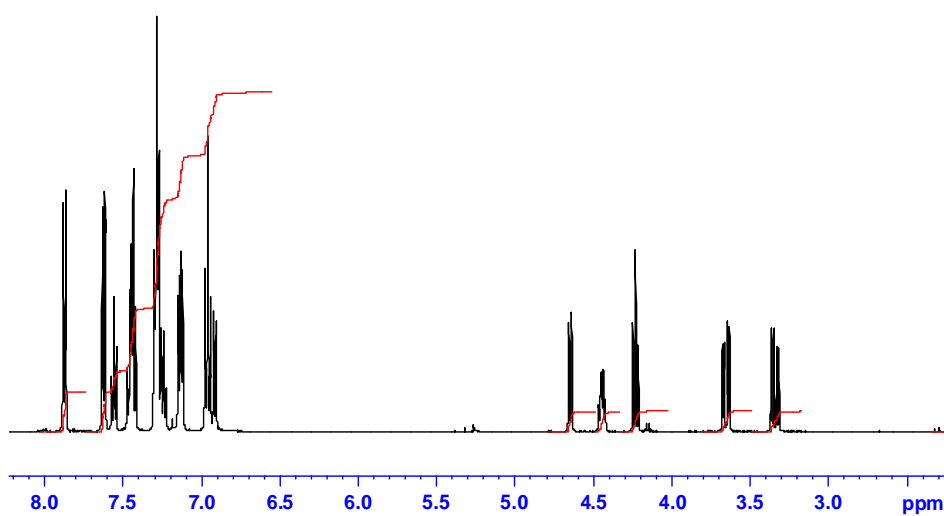
3aa

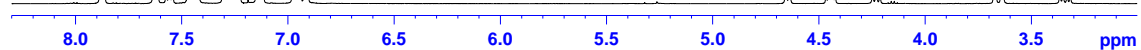


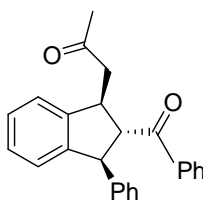




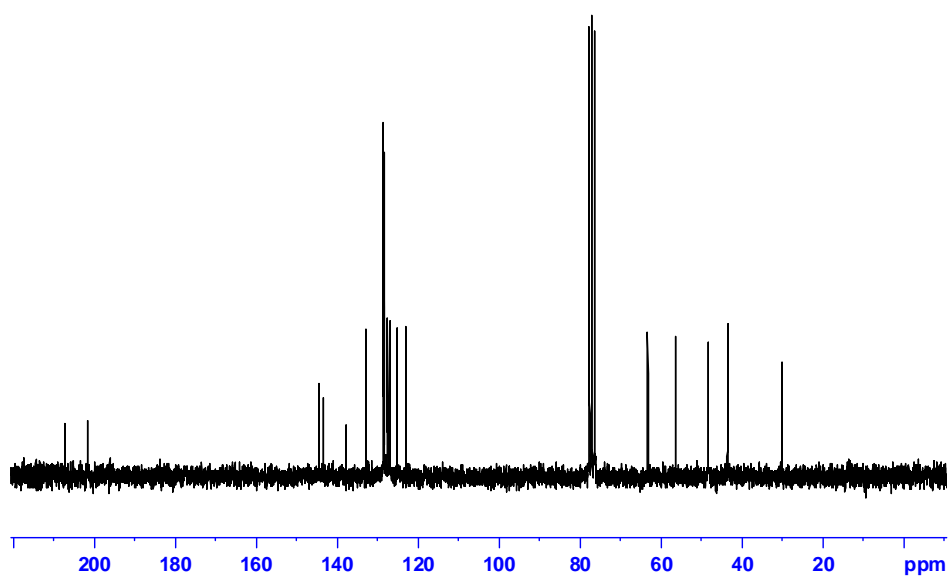
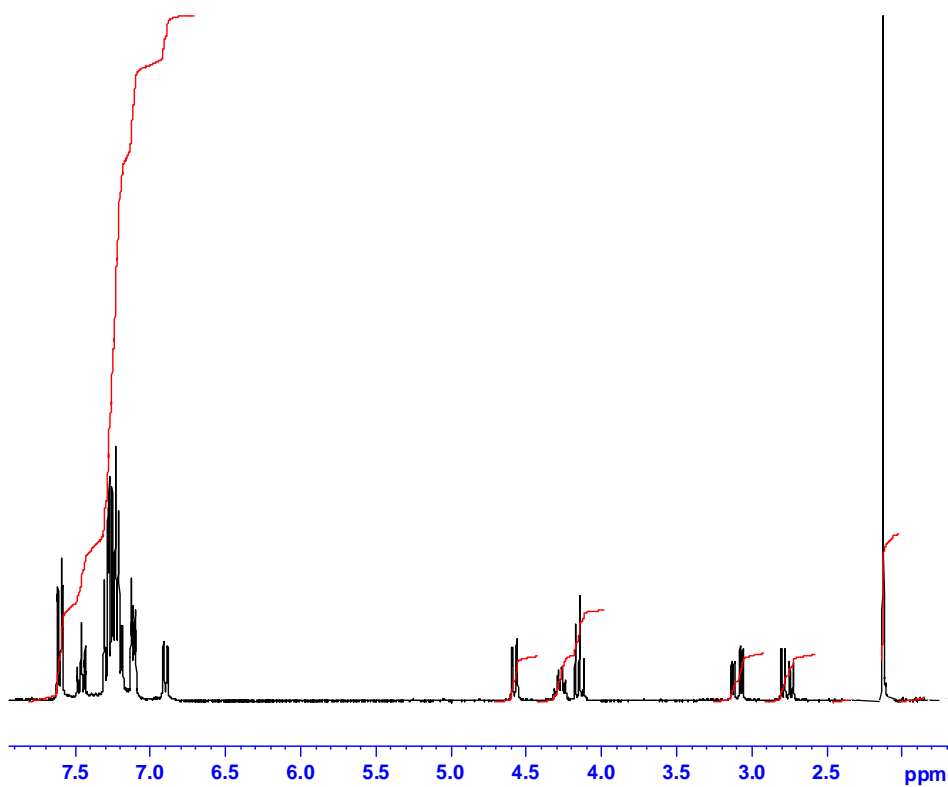
2bd



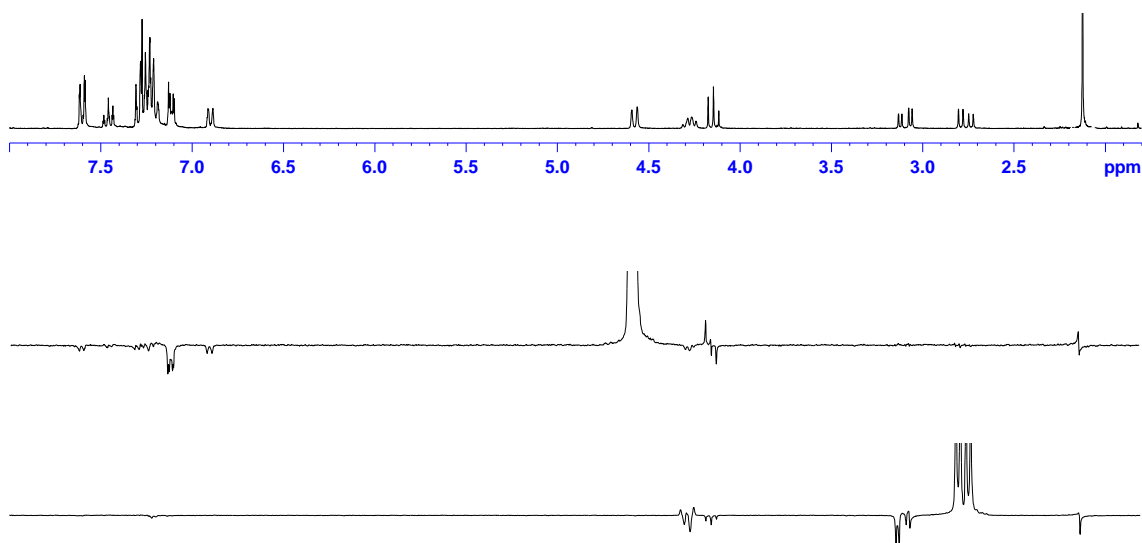
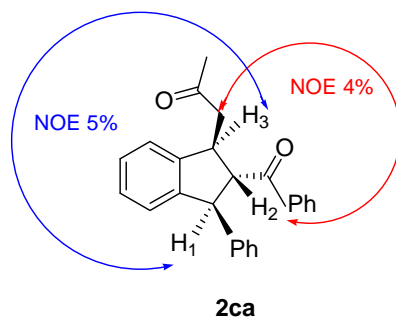
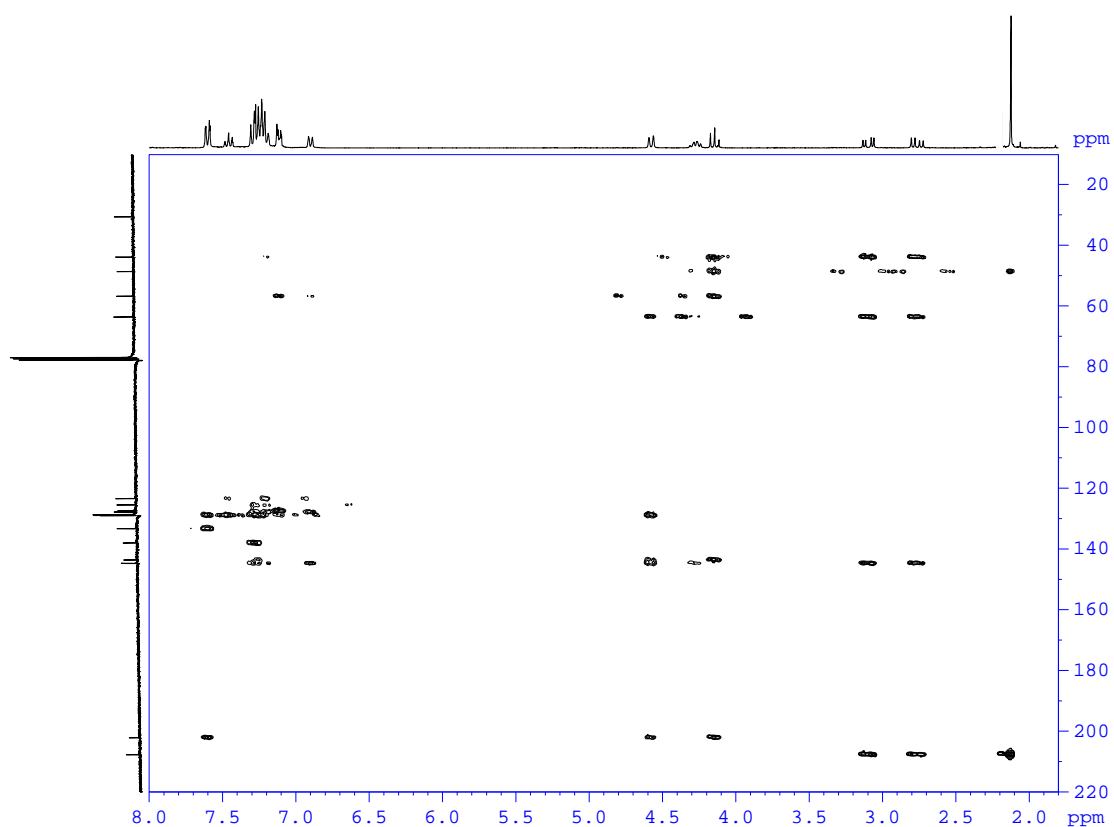




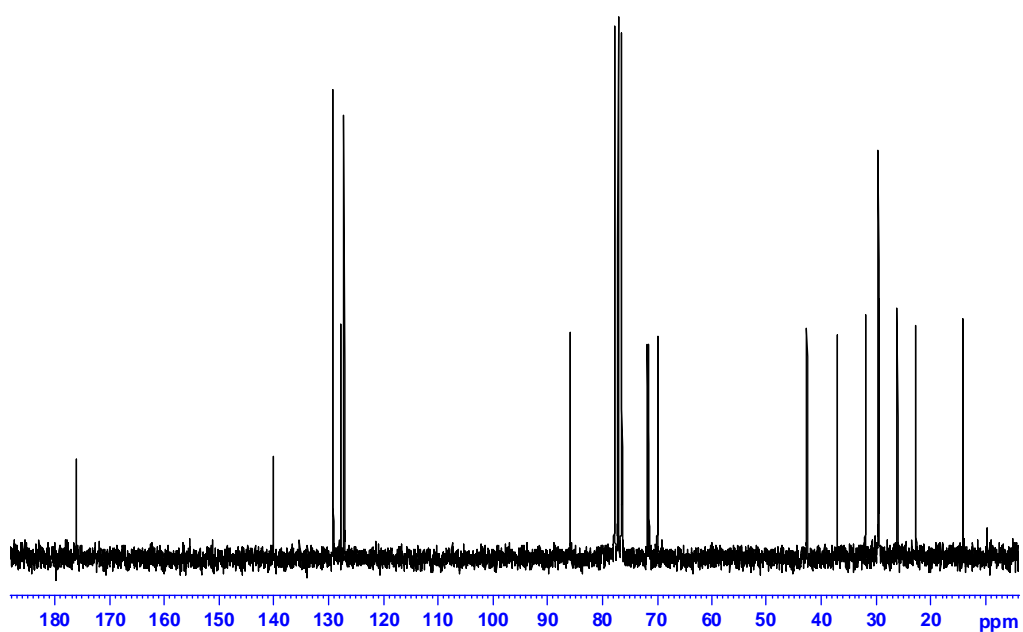
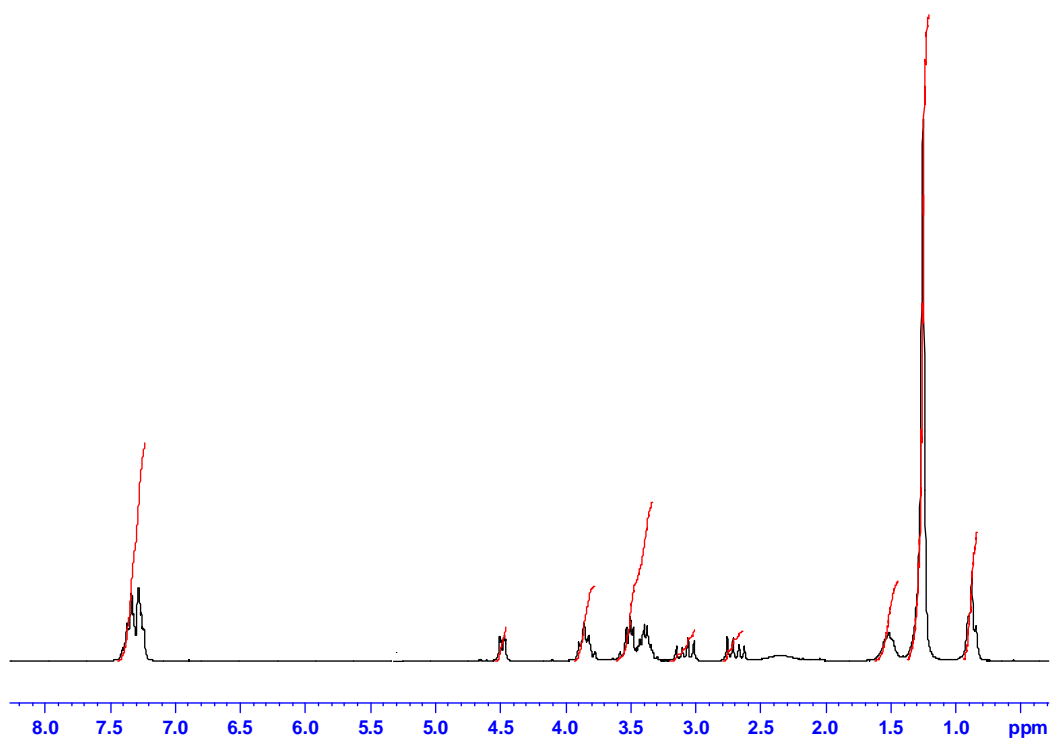
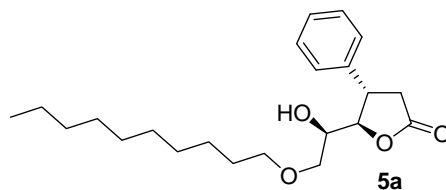
2ca

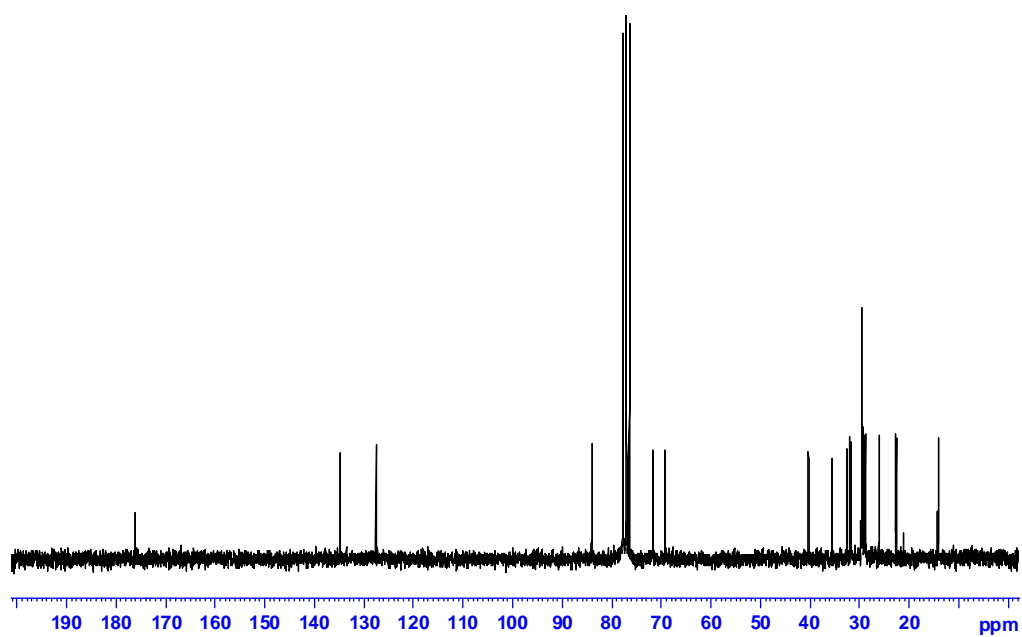
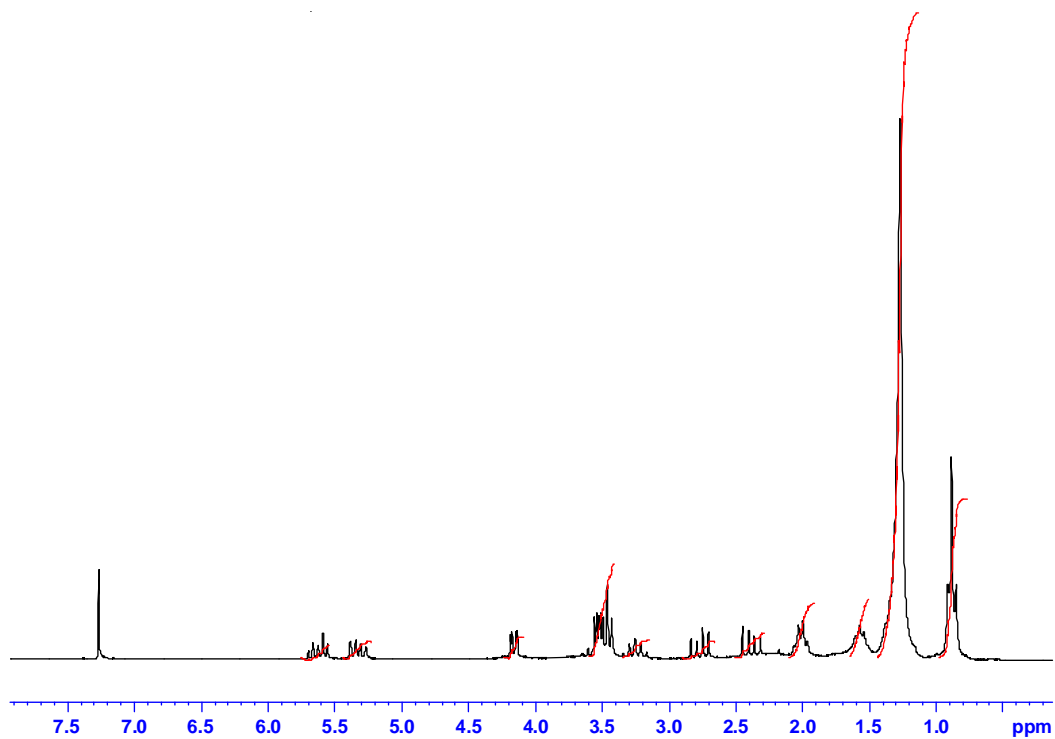
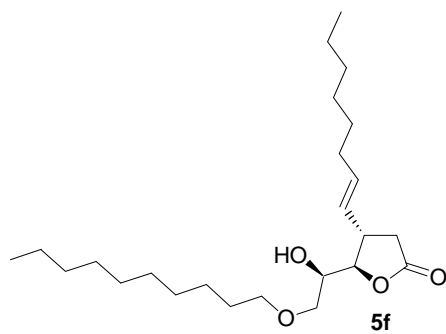


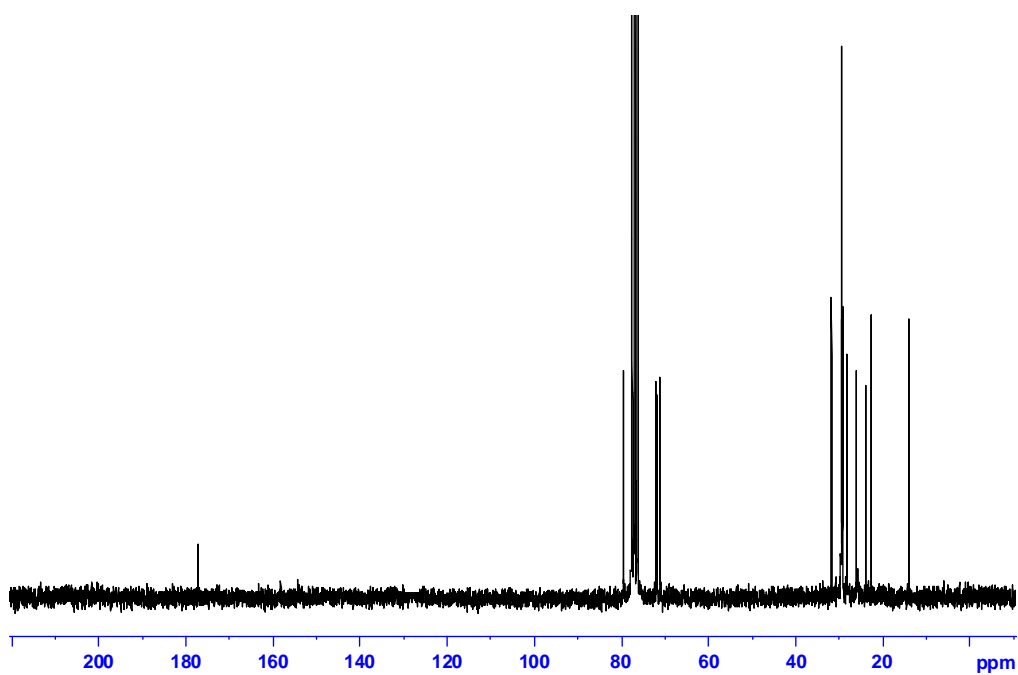
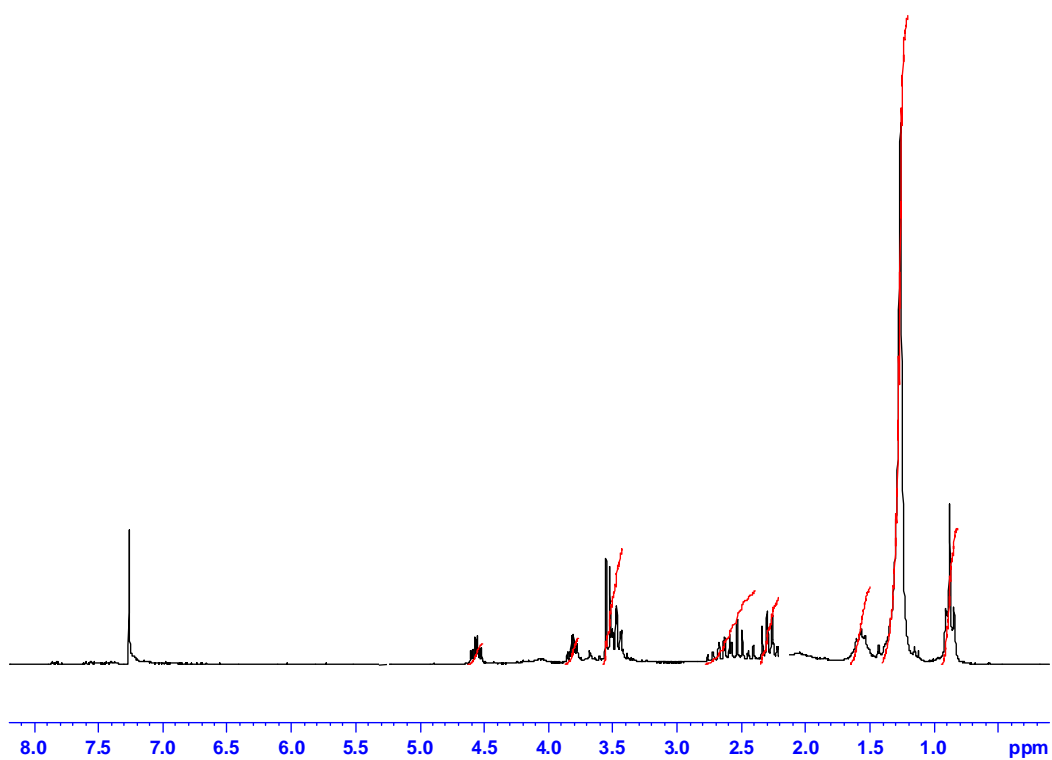
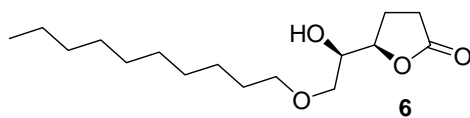
HMBC (CDCl₃, 300 MHz)



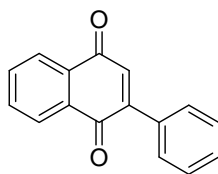
8.2. Adición conjugada estereoselectiva de ácidos borónicos a δ -hidroxi- γ -butenolidas no protegidas



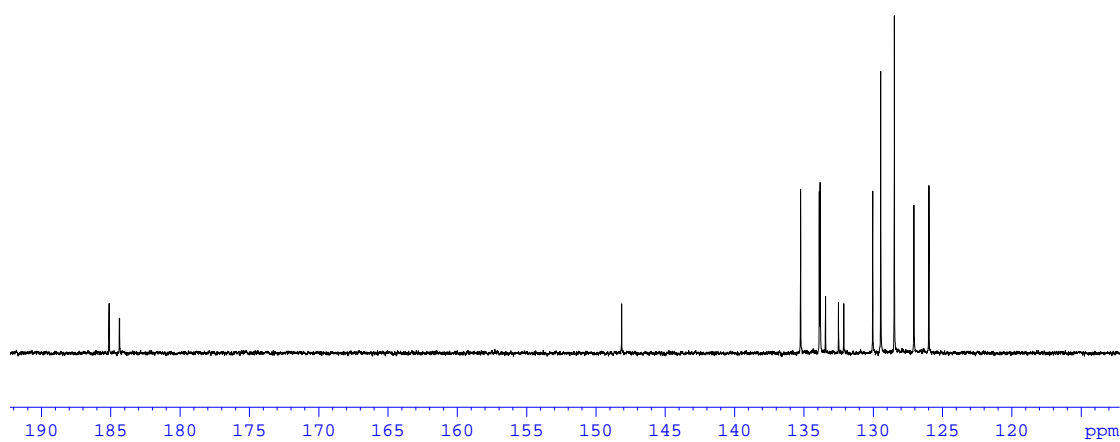
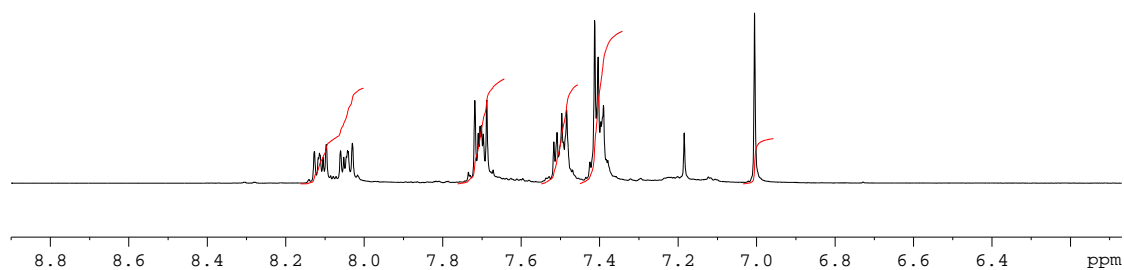


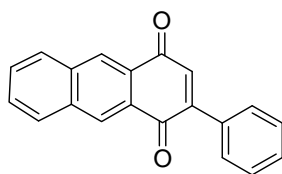


8.3. Funcionalización regioselectiva de 1,4- quinonas benzofusionadas

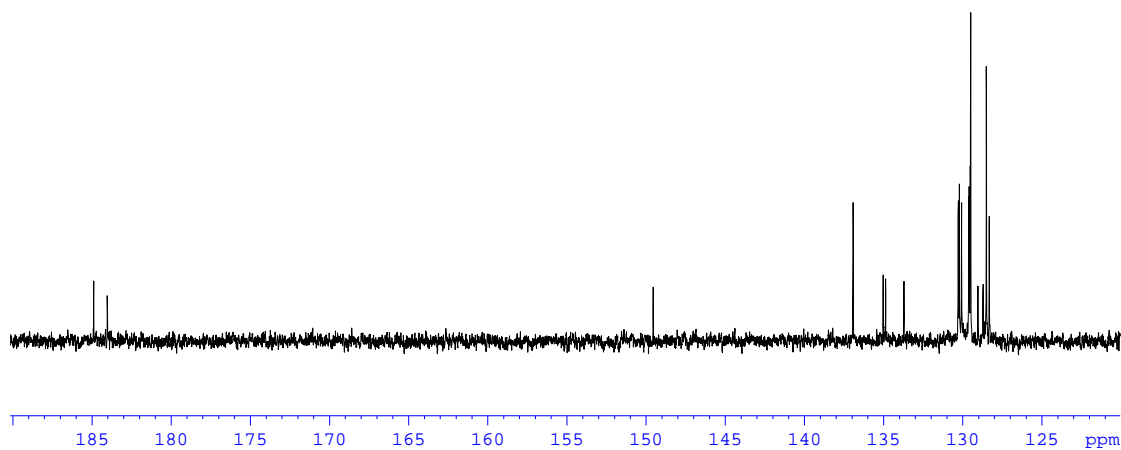
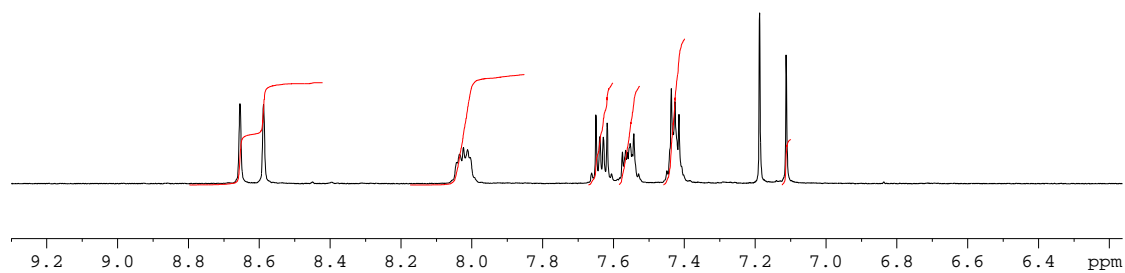


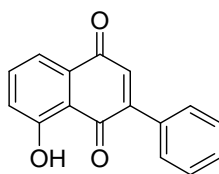
14aa



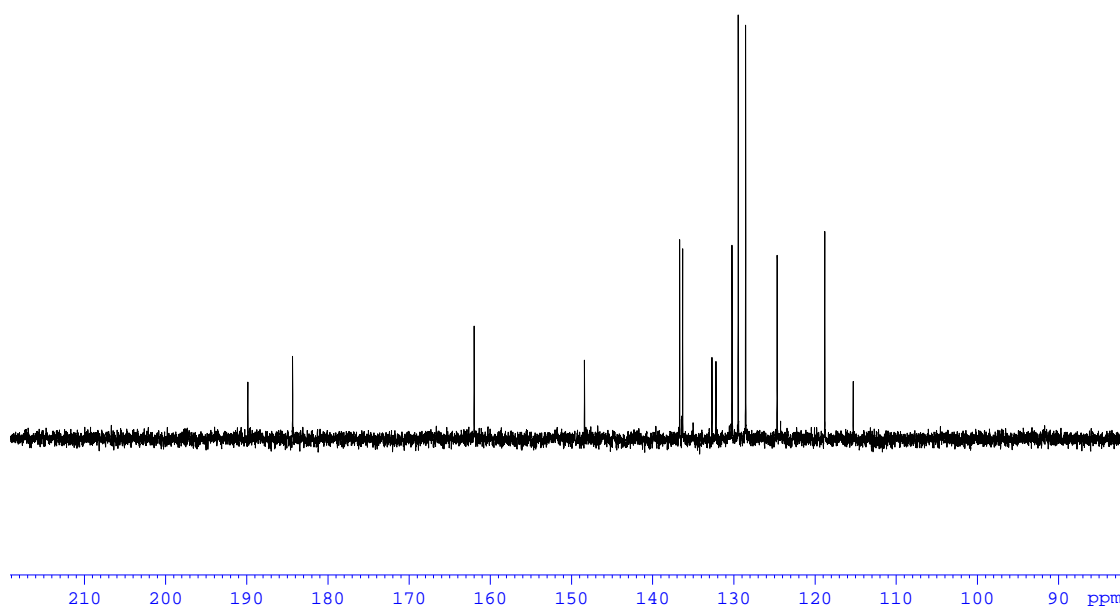
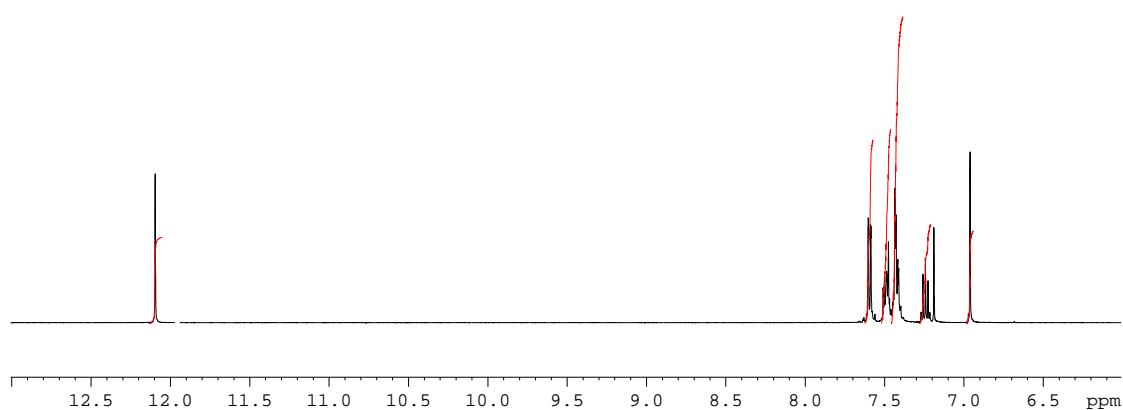


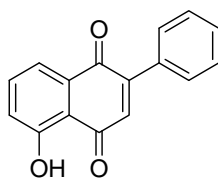
14ga



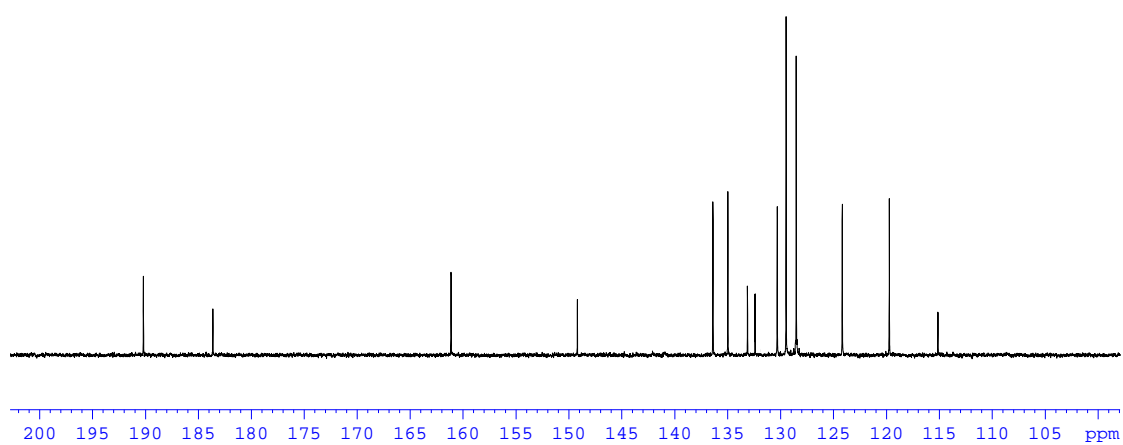
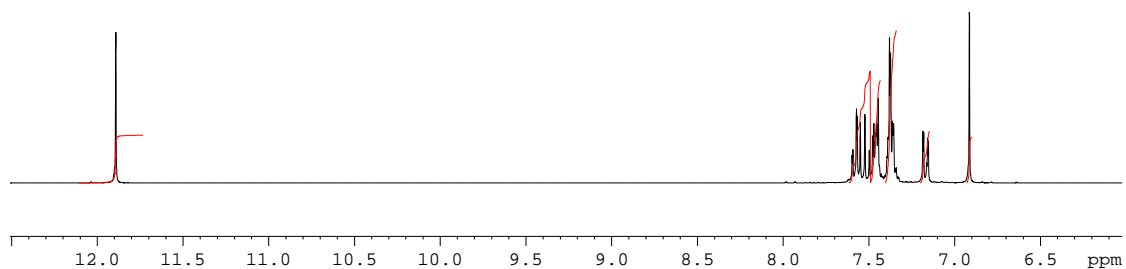


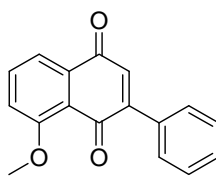
14ba-I



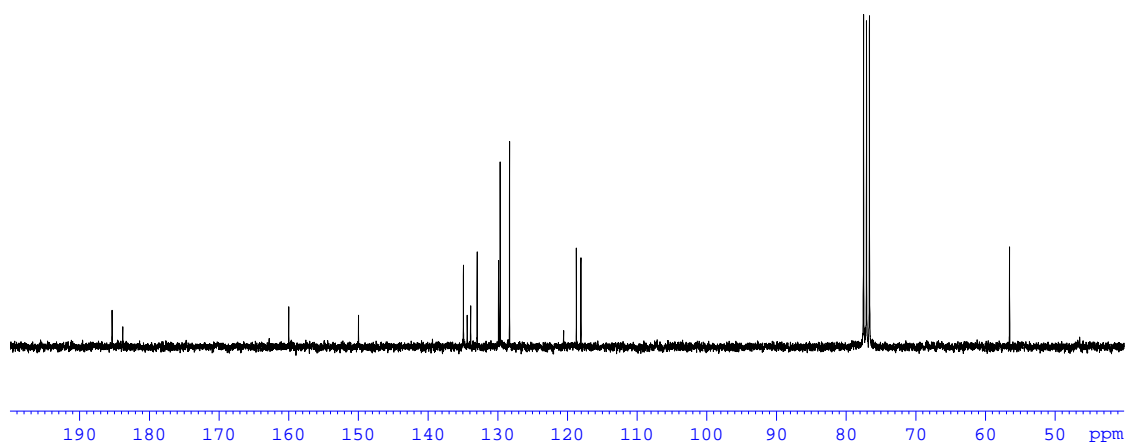
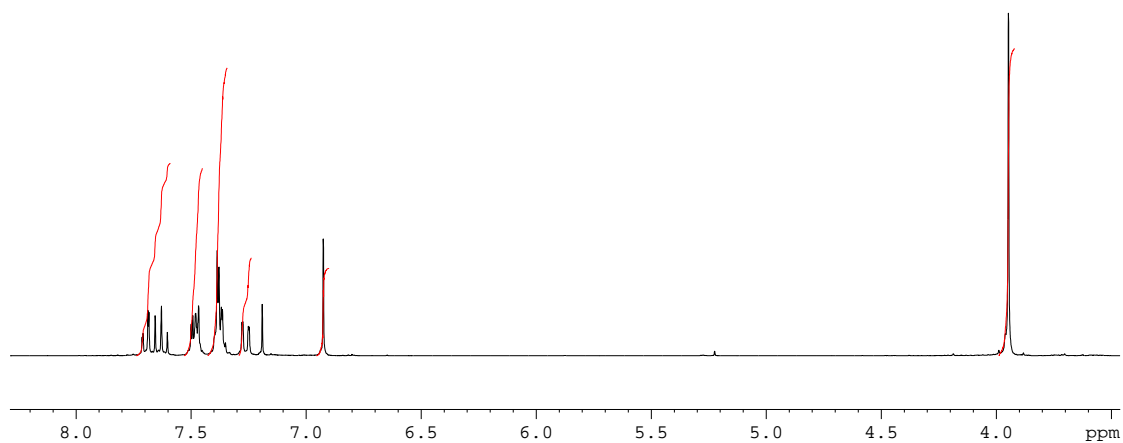


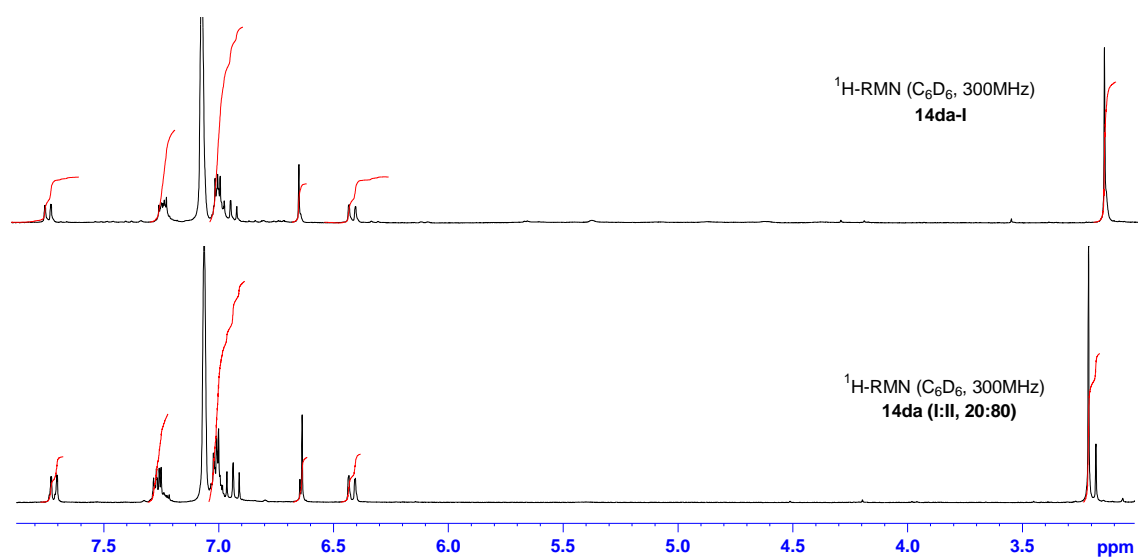
14ba-II

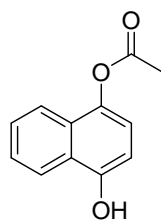




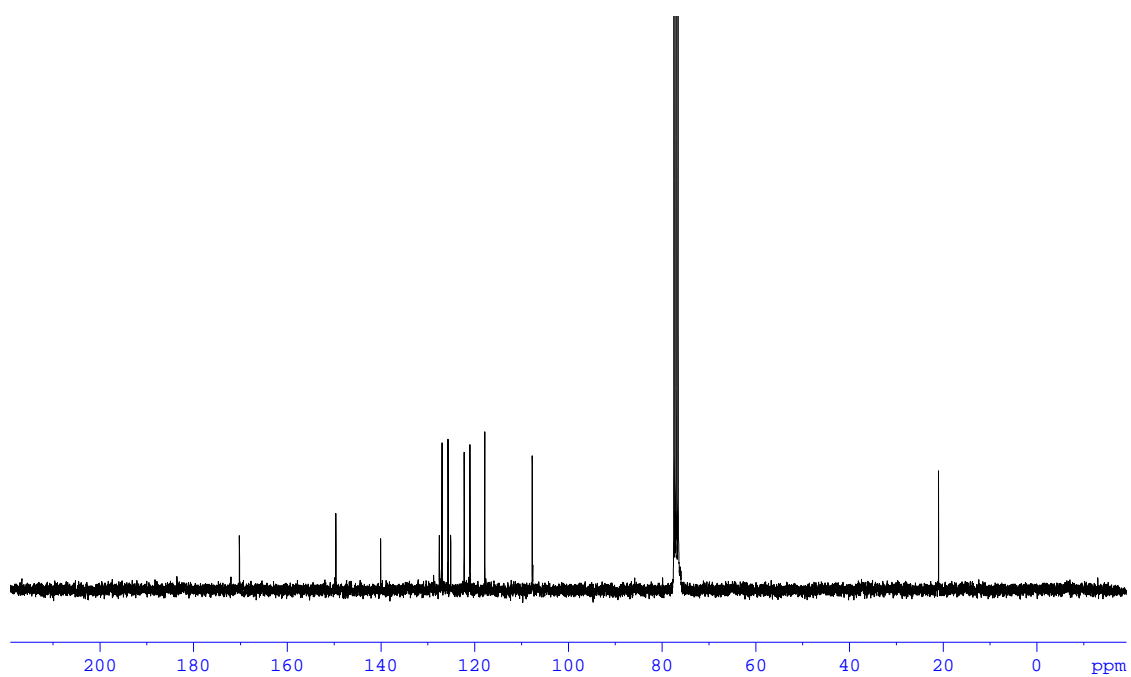
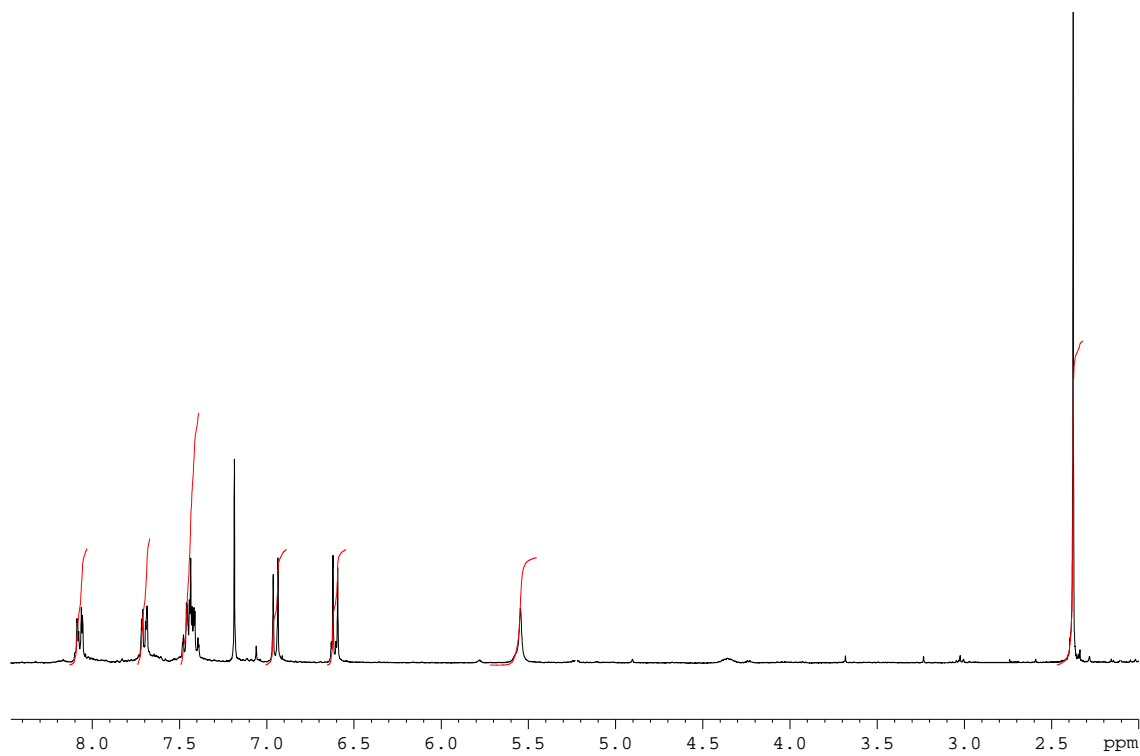
14da-I

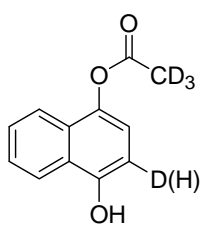




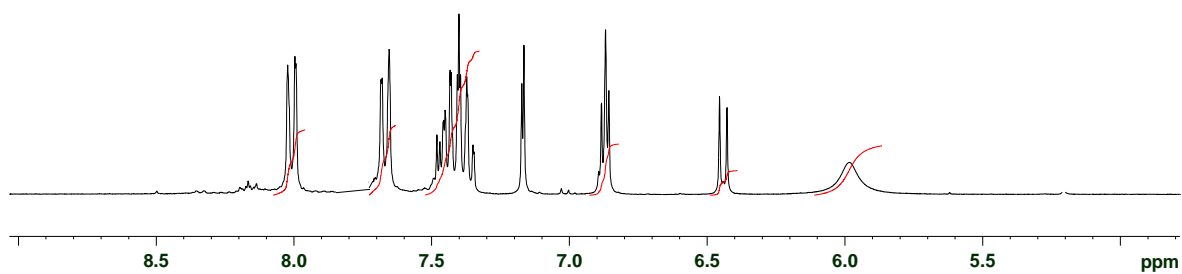


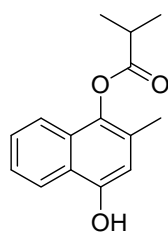
18ab



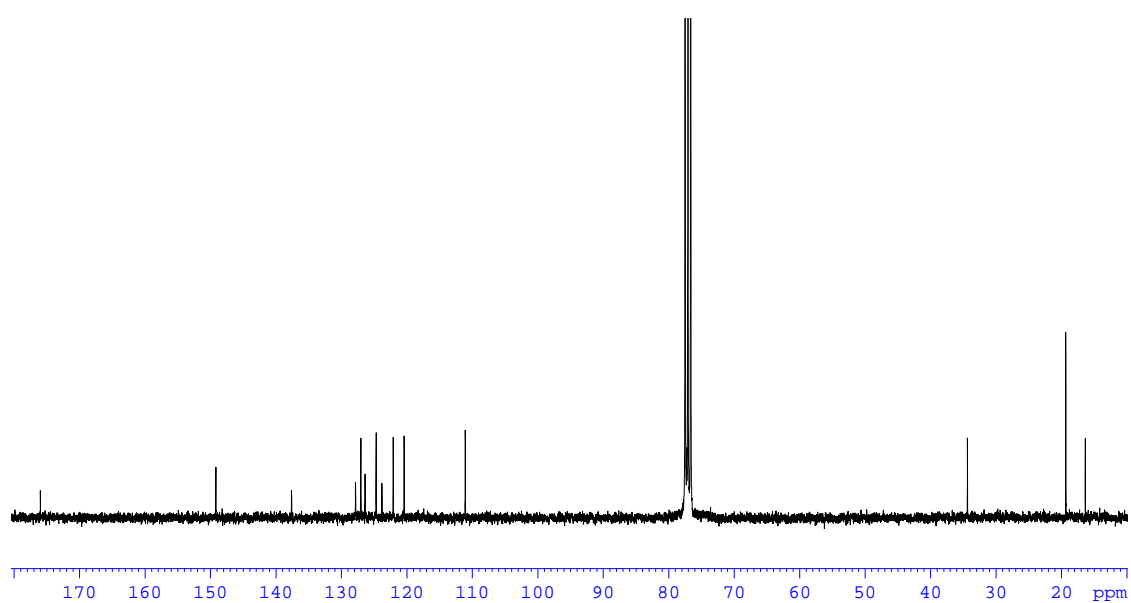
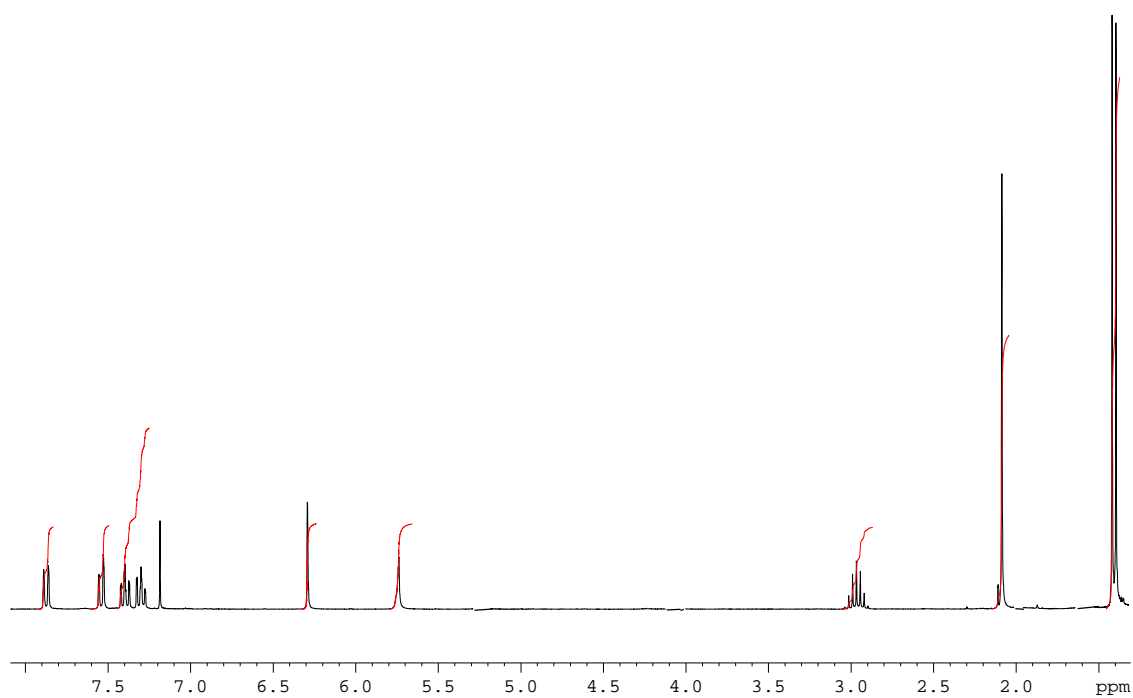


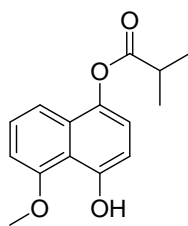
18ab-D



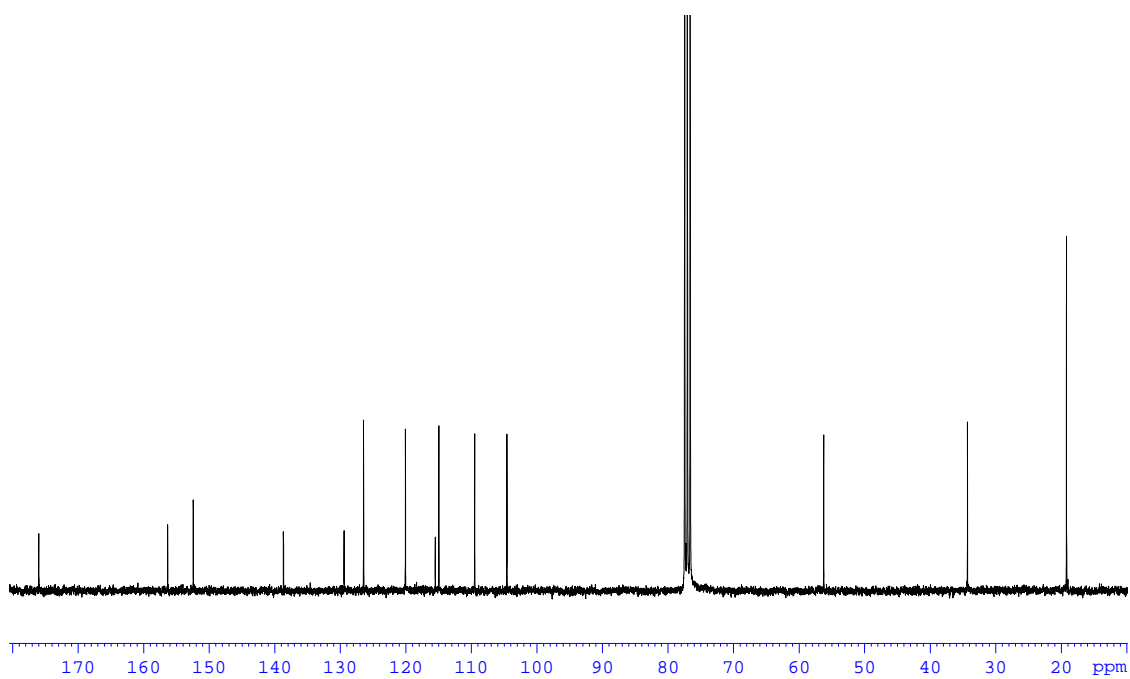
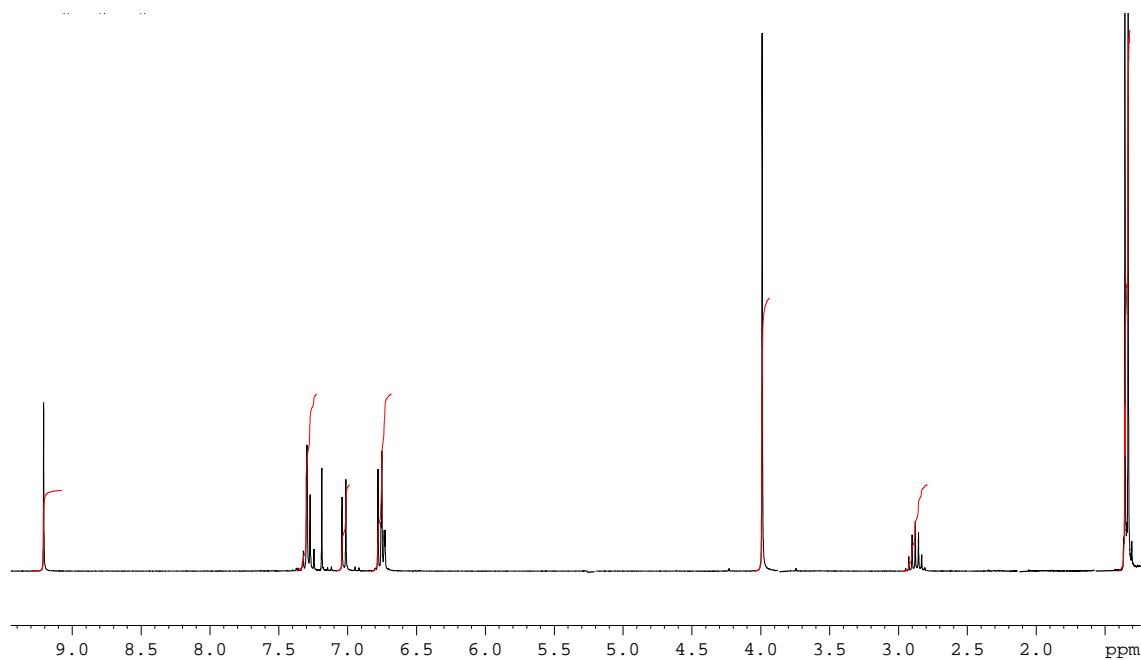


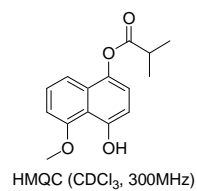
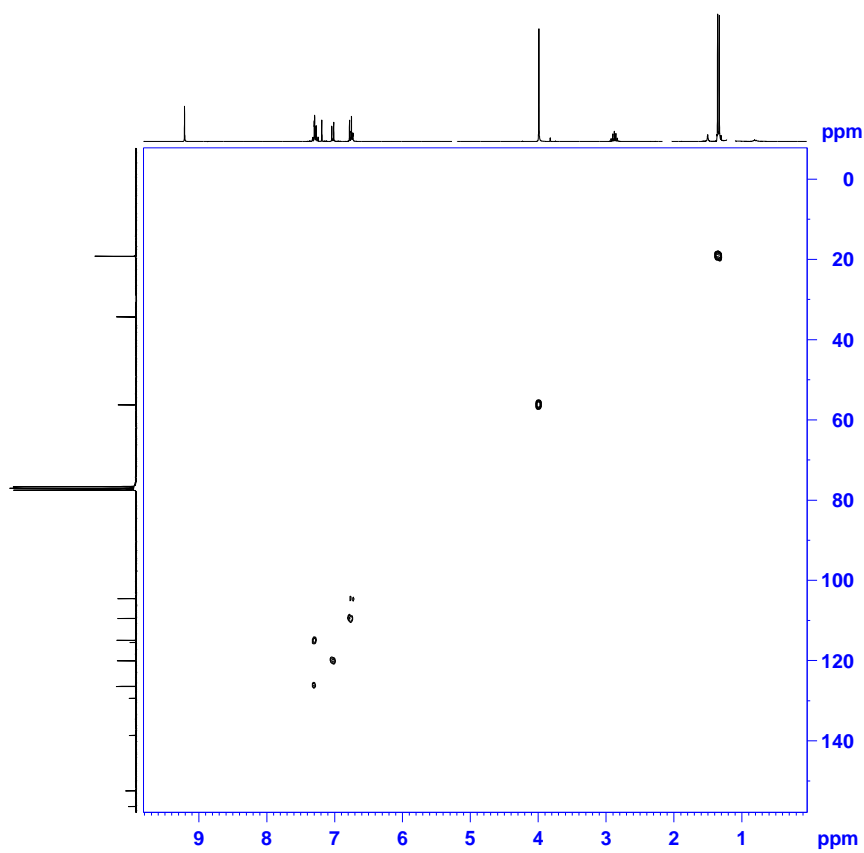
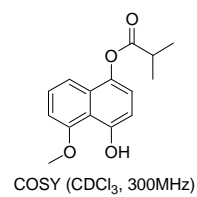
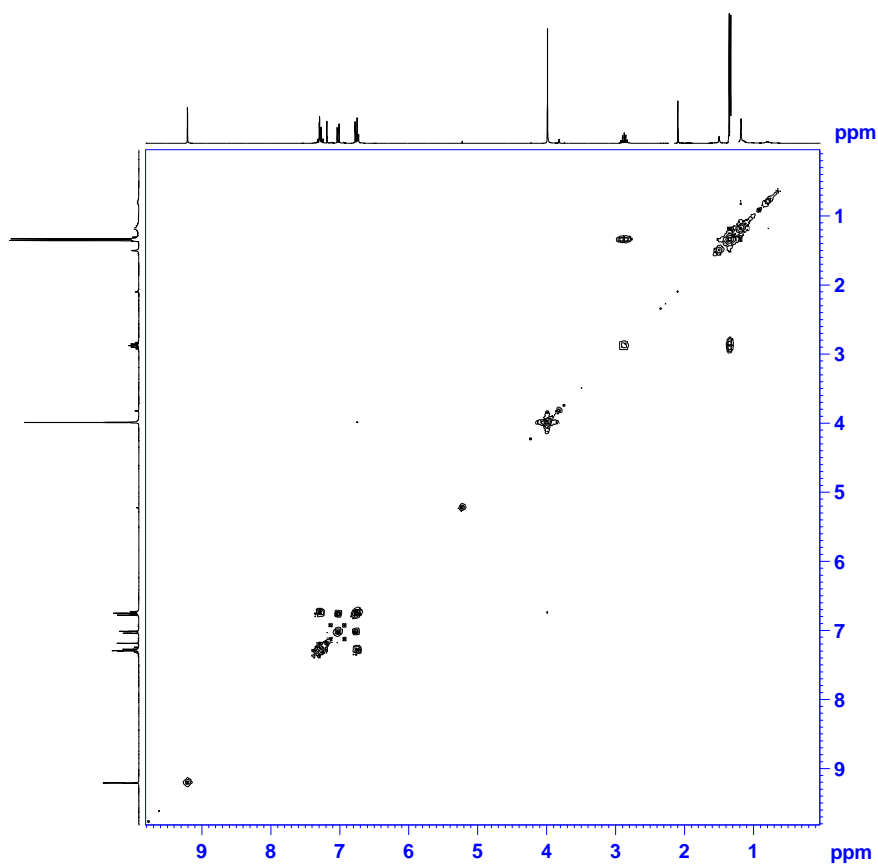
18ca

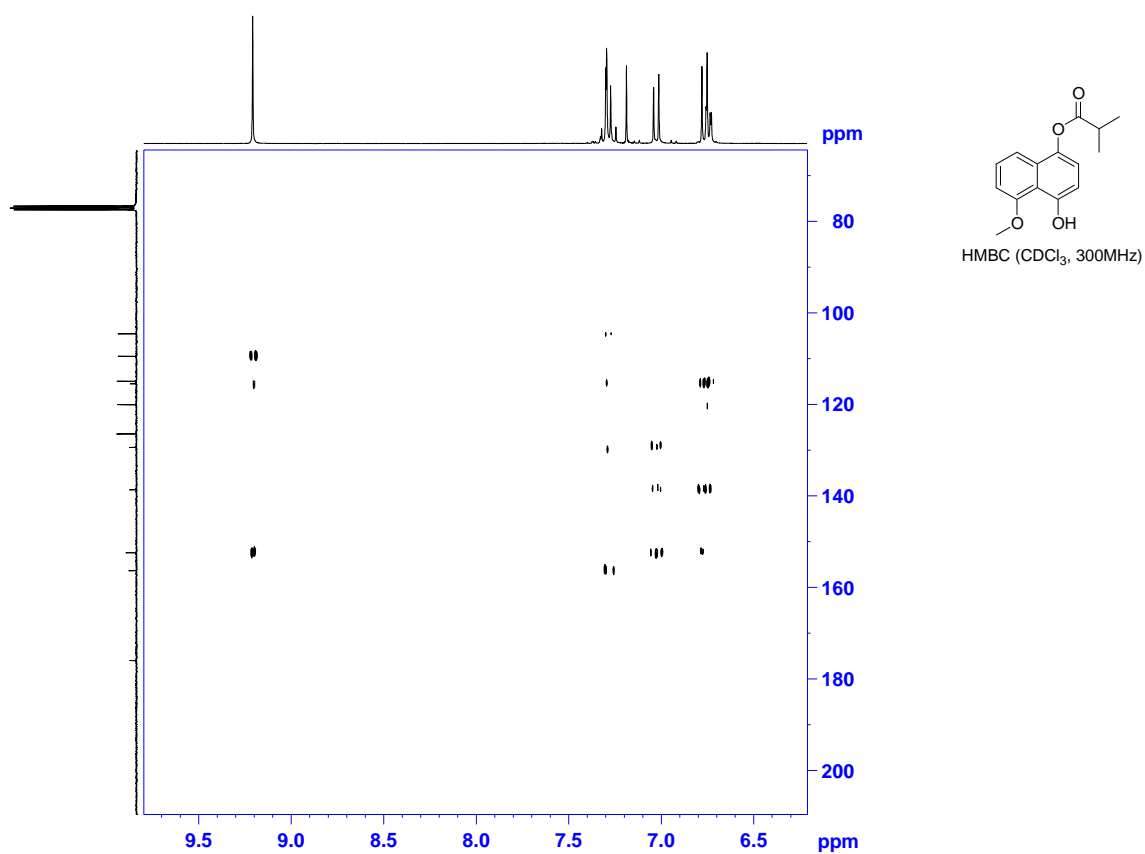


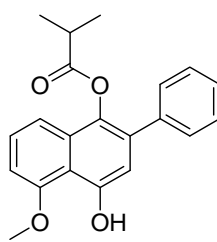


18da









18fa

